

ALEXANDRA FLUCK

Vorkommen von aviären Bornaviren bei Papageien mit neurologischen Symptomen und Rupfern



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2018

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2018

© 2018 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus der Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Michael Lierz

Vorkommen von aviären Bornaviren bei Papageien mit neurologischen Symptomen und Rupfern

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Alexandra Fluck

Tierärztin aus Solingen

Gießen 2017

Mit der Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter:

Prof. Dr. Michael Lierz

Prof. Dr. Martin Schmidt

Tag der Disputation: 21.02.2018

„Der Grund, warum Vögel fliegen können und wir nicht,
ist der, dass sie voller Zuversicht sind
und wer zuversichtlich ist, dem wachsen Flügel.“

(James Matthew Barrie)

Für meine Familie, die immer an mich geglaubt und mich unterstützt hat.

Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf folgendem Kongress vorgestellt:

A. Fluck, D. Enderlein, A. Piepenbring, U. Heffels-Redmann, S. Herzog, K. Pieper, C. Herden und M. Lierz: Avian Bornavirus infections in birds with neurological signs and feather plucking, 1. ICARE (1st international Conference on Avian, Herpetological and Exotic Mammal Medicine) April 2013, Wiesbaden, Germany, Proceedings S. 388

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
2.	Literaturübersicht.....	3
2.1	PDD (Proventricular Dilatation Disease)	3
2.2	Borna Disease-Borna'sche Krankheit.....	5
2.2.1	Ätiologie: Borna Disease Virus (BoDV).....	6
2.2.2	Epidemiologie und Vorkommen	7
2.2.2.1	Borna Disease Virus bei Pferden	9
2.2.2.2	Borna Disease Virus beim Schaf	9
2.2.2.3	Borna Disease Virus bei anderen Tieren	10
2.2.2.4	Borna Disease Virus bei Menschen	11
2.2.3	Pathogenese.....	13
2.3	Aviäre Bornaviren	17
2.3.1	Verbreitung	20
2.3.2	Übertragung.....	21
2.3.3	Pathogenese und Infektionsversuche	24
2.3.4	Serokonversion	28
2.3.5	Tropismus	29
2.3.6	Diagnostik	31
2.3.6.1	Virusisolierung/Anzucht	31
2.3.6.2	Polymerase-Kettentreaktion (PCR).....	31
2.3.6.3	Serologie.....	33
2.3.7	Klinische Ausprägung	35

2.3.8	Therapieansätze	36
2.4	Differentialdiagnosen	38
2.4.1	Gastrointestinale Störungen	38
2.4.2	Neurologische Symptome	38
2.4.3	Federrupfen	39
3.	Material und Methoden	42
3.1	Patientenauswahl und Anamnese	42
3.1.1	Gruppe A: Papageien mit neurologischen Symptomen	42
3.1.2	Gruppe B: Federrupfende Papageien	42
3.1.3	Gruppe C: Kontrollgruppe	43
3.2	Allgemeine Untersuchungen	43
3.3	Untersuchung möglicher Differentialdiagnosen	44
3.3.1	Gruppe A: Patienten mit neurologischen Symptomen	45
3.3.2	Gruppe B: Federrupfende Papageien	45
3.3.3	Mikrobiologische Untersuchungen	46
3.4	Klinischer Score	46
3.4.1	Gruppe A: Papageien mit neurologischen Symptomen	46
3.4.2	Gruppe B: Federrupfende Papageien	47
3.5	Untersuchungen auf eine PaBV-Infektion	47
3.5.1	Nachweis von viralem Genom aus Kropf- und Kloakentupfer	47
3.5.2	Nachweis anti- PaBV-spezifischer-Antikörper im Serum	49
3.6	Statistische Auswertung der Daten	50
3.6.1	Auswertung der Gruppengrößen und Ergebnisvergleich	50
3.6.2	Statistischer Methodenvergleich	50
3.6.3	Korrelationsanalyse	51
3.6.4	Methodenvergleich für beide Untersuchungszeitpunkte	51

3.6.5	Korrelationsanalyse zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten	51
3.6.6	Korrelationsanalyse zum Klinikscore	52
4.	Ergebnisse	53
4.1.1	Nachweis einer PaBV-Infektion gesamt.....	53
4.1.2	Nachweis einer PaBV-Infektion (nur Erstuntersuchung)	54
4.1.3	Statistische Auswertung der Gruppengröße und Ergebnisverteilung	56
4.2	Ergebnisse in den einzelnen Gruppen	57
4.2.1	Übersicht Gruppe A: Neurologische Patienten	57
4.2.2	Übersicht Gruppe B: Federrupfer.....	62
4.2.3	Übersicht Gruppe C: Kontrollgruppe	67
4.3	Ergebnisse des statistischer Methodenvergleich	71
4.3.1	Test auf Symmetrie für alle Gruppen zusammen.....	71
4.3.2	Test auf Symmetrie für die einzelnen Gruppen.....	72
4.4	Ergebnisvergleich zwischen den Gruppen.....	72
4.4.1	Ergebnisvergleich zwischen den Gruppen für die PCR	73
4.4.2	Ergebnisvergleich zwischen den Gruppen für die Serologie... 74	
4.5	Korrelationsanalyse	75
4.5.1	Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman(r_s) für die Erstuntersuchung in allen Gruppen.....	75
4.5.2	Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s) in den einzelnen Gruppen	77
4.6	Vergleich der Untersuchungsmethoden zu beiden Untersuchungszeitpunkten.....	79

IV

4.7	Korrelationsanalyse zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten	80
4.7.1	Korrelationsanalyse PCR und Serologie	80
4.7.2	Korrelationsanalyse zum Klinikscore	82
4.7.3	Korrelationsanalyse zur Änderung des klinischen Score und des Antikörpertiters.	83
4.7.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der statistischen Datenauswertung.....	84
5.	Diskussion	86
5.1	Ergebnissüberblick	86
5.2	Betrachtung der klinisch auffälligen Tiere (Gruppe A+B)	88
5.3	Korrelation zwischen Virusauscheidung, Antikörpertiter und Ausprägung klinischer Symptome.....	92
5.4	Betrachtung der Ergebnisse in der Kontrollgruppe	94
5.5	Methodenvergleich PaBV-Nachweis.....	95
5.6	Abschließende Betrachtung und Schlussfolgerung	98
6.	Zusammenfassung	100
7.	Summary	104
8.	Literaturverzeichnis	107
9.	Anhang	127
9.1	Abkürzungsverzeichnis der Papageienarten.....	127
9.2	Anamnese- und Untersuchungsbögen	129
9.2.1	Neurologisch auffällige Patienten/ Verdachtsfälle Gruppe A..	129
9.2.2	Federrupfer Gruppe B.....	135
9.2.3	Kontrollgruppe C.....	140
9.3	Tabellarische Übersicht der Untersuchungsergebnisse.....	143
10.	Danksagung	150

Abkürzungsverzeichnis

ABV	Aviäres Bornavirus
BoDV	Borna Disease Virus
PaBV	Aviäres Bornavirus bei Psittaziden
CnBV	Aviäres Bornavirus bei Kanarienvögeln
EsBV	Aviäres Bornavirus bei Prachtfinken
ABBV	Aviäres Bornavirus bei Wassergeflügel
BD	Borna Disease (Bornasche Krankheit)
SD	Staggering Disease
PDD	Proventricular Dialation Disease
VERO	VERO Zellen (etablierte Nierenzelllinie der grünen Meerkatze)
CEC32	Etablierte Wachtelzelllinie
PCR	Polymerase Kettenreaktion
Ct-Wert	Cycle Threshold
AKT	Antikörpertiter
RNA	Ribonukleinsäure
IFT	Indirekter Immunfluoreszenztest
COX	Cyclooxygenase
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
PCR1	PCR Ergebnis Erstuntersuchung

PCR2	PCR Ergebnis Zweituntersuchung
AKT1	Antikörpertiter Erstuntersuchung
AKT2	Antikörpertiter Erstuntersuchung
AKT2	Antikörpertiter Zweituntersuchung
Kscore	Klinischer Score
Kscore1	Klinischer Score Erstuntersuchung
Kscore2	Klinischer Score Zweituntersuchung
PaBV+	PaBV positiv
PaBV-	PaBV negativ
PCR+	PCR Ergebnis positiv
PCR-	PCR Ergebnis negativ
AKT+	Antikörper nachgewiesen
AKT-	Keine Antikörper nachgewiesen
i.c.	Interzerebral
i.v.	Intravenös
p.i.	Post infectionem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnis der Erstuntersuchung	55
Tabelle 2: Ergebnisverteilung bei der Erstuntersuchung, statistische Auswertung (χ^2 -Test).....	56
Tabelle 3: Ergebnisverteilung in den Gruppen/Standardabweichung....	57

Tabelle 4: Übersicht Untersuchungsergebnisse Gruppe A.....	60
Tabelle 5: Übersicht Untersuchungsergebnisse Gruppe B.....	64
Tabelle 6: Übersicht Untersuchungsergebnisse Gruppe C.....	67
Tabelle 7: Test auf Symmetrie nach Mc Namar für alle Gruppen.....	71
Tabelle 8: Test auf Symmetrie nach Mc Namar für die einzelnen Gruppen.....	72
Tabelle 9: Korrelationsanalyse für alle Gruppen.....	75
Tabelle 10: Korrelationsanalyse für Gruppe A.....	77
Tabelle 11: Korrelationsanalyse für Gruppe B.....	78
Tabelle 12: Korrelationsanalyse für Gruppe C.....	78
Tabelle 13: Methodenvergleich zu beiden Untersuchungszeitpunkten....	79
Tabelle 14: Korrelationsanalyse zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten Gruppe A und B.....	80
Tabelle 15: Korrelationsanalyse zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten Gruppe A.....	81
Tabelle 16: Korrelationsanalyse zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten Gruppe B.....	81
Tabelle 17: Korrelationsanalyse zum Kliniscore Gruppe A.....	82
Tabelle 18: Korrelationsanalyse zum Kliniscore Gruppe B.....	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PaBV Nachweis gesamt (Erst- und Zweituntersuchung.....	53
--	----

Abbildung 2: PaBV Nachweis nur Erstuntersuchung.....	55
Abbildung 3: Ergebnisse der PCR Gruppe A.....	61
Abbildung 4: Ergebnisse der Serologie Gruppe A.....	62
Abbildung 5: Ergebnisse der PCR Gruppe B.....	66
Abbildung 6: Ergebnisse der Serologie Gruppe B.....	66
Abbildung 7: Ergebnisse der PCR Gruppe C.....	70
Abbildung 8: Ergebnisse der Serologie Gruppe C.....	70
Abbildung 9: Ergebnisse der PCR für alle Gruppen.....	73
Abbildung 10: Ergebnisse der Serologie für alle Gruppen.....	74
Abbildung 11: Korrelation zwischen PCR und Serologie.....	76

1. EINLEITUNG

Das aviäre Bornavirus (ABV) wurde erstmals im Jahr 2008 von zwei unabhängigen Forschergruppen beschrieben. Bei Papageien, die an neuropathischer Drüsenmagendilatation (PDD, Proventricular Dilatation Disease) erkrankt waren, konnte ein bis dahin unbekanntes Virus nachgewiesen werden. Das entdeckte Virus zeigte ähnliche Eigenschaften und eine Sequenzhomologie von etwa 65% zum bereits lange bekannten Borna Disease Virus der Säugetiere. Durch die Erfüllung der Henle-Koch'schen Postulate im Rahmen von Infektionsversuchen (PIEPENBRING et al., 2012) gilt ABV heute als auslösende Ursache für PDD. ABV wird jedoch auch bei Papageien mit anderer Symptomatik oder klinisch gesunden Tieren nachgewiesen. Der Nachweis am lebenden Tier erfolgt mittels PCR und Antikörpernachweis im Serum. Seit seiner Entdeckung 2008 hat das aviäre Bornavirus zunehmend an Bedeutung für Papageienhalter, Züchter und Tierärzte gewonnen. Eine Infektion mit dem aviären Bornavirus kann in der Ziervogelpraxis regelmäßig nachgewiesen werden. Die aviären Bornaviren der Papageien werden seit 2014 nach der neuen Taxonomie von KUHN et al. (2014) als PaBV bezeichnet. Im Rahmen von Gesundheitschecks kann eine PaBV-Infektion in der Praxis auch bei klinisch unauffälligen Papageien nachgewiesen werden, die zum Teil seit vielen Jahren in Einzelhaltung ohne Kontakt zu Artgenossen leben. Einige Reihenuntersuchungen aus größeren Beständen und Zoos geben einen ungefähren Einblick in die Verbreitung von PaBV in solchen Papageienbeständen (HEFFELS-REDMANN et al., 2011; LIERZ et al., 2009). Noch weitgehend unbekannt ist dagegen, wie verbreitet PaBV-Infektion bei einzeln gehaltenen Papageien oder Kleinbeständen in Privathaushalten ist. Ein weiteres Problem in Zusammenhang mit PaBV stellt für den Tierarzt die oft unspezifische Symptomatik dar. Klassische Anzeichen für PDD sind unverdaute Futterbestandteil im Kot, verzögerte Kropfentleerung,

Erbrechen, Gewichtsverlust und ein röntgenologisch deutlich vergrößerter Drüsenmagen. Im Zusammenhang mit einer PaBV-Infektion werden auch immer häufiger andere, als die für eine PDD klassischen gastrointestinalen Symptome beschrieben. Hierbei stehen neurologische Symptome wie, Ataxie, Krämpfe, Lähmungen und Erblindung im Vordergrund. Auch mildere neurologische Symptome, wie vermehrte Schreckhaftigkeit, Übererregbarkeit und unsicheres Fliegen werden mit einer PaBV-Infektion in Zusammenhang gebracht. Leichte motorische Störungen sind häufig vom Tierbesitzer schwierig zu erkennen und werden daher oft lange Zeit übersehen. Gastrointestinale Symptome und neurologische Symptome können im Rahmen einer PaBV-Infektion gemeinsam, aber auch einzeln auftreten. Wie auch für das BoDV der Säuger beschrieben, steht auch das aviäre Bornavirus im Verdacht, Verhaltensstörungen, insbesondere Federrupfen und Automutilation auszulösen (HORIE et al., 2012; ZANTOP 2010).

Bislang unbekannt sind Korrelationen von nachgewiesenen PaBV-Infektionen bei in der täglichen Praxis vorgestellten Vögeln mit PaBV-verdächtiger Symptomatik ohne typische Anzeichen einer PDD.

Insbesondere die Frage nach der Häufigkeit des Auftretens einer PaBV-Infektion sowie eines Zusammenhanges zwischen Menge der ausgeschiedenen PaBV-RNA, Antikörpern und klinischen Symptomen unter Praxisbedingungen sind weitgehend unbekannt.

In der vorliegenden Arbeit sollen Papageien, die aufgrund von neurologischen Symptomen oder Verhaltensstörungen, insbesondere Federrupfen, in der tierärztlichen Praxis vorgestellt werden, auf eine Infektion mit aviären Bornavirus untersucht werden. Diesen beiden Gruppen steht eine Kontrollgruppe gegenüber, in der klinisch unauffällige Papageien zur Routineuntersuchung vorgestellt wurden. Es soll so unter Praxisbedingungen ein möglicher Zusammenhang zwischen der Infektion mit dem aviären Bornavirus und dem Auftreten neurologischer Symptome oder Federrupfen ohne Ausbildung eines für PDD typischen

gastrointestinalen Krankheitsbildes unter Berücksichtigung möglicher Differentialdiagnosen untersucht werden.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 PDD (Proventricular Dilatation Disease)

Die neuropathische Drüsenmagendilatation der Psittaziden (PDD) ist eine in vielen Papageienbeständen vorkommende Erkrankung die stets tödlich endet und daher von großer Bedeutung ist. Zum ersten Mal wurde die Erkrankung als PDD oder „Macaw wasting disease“ in den 1970er Jahren beschrieben. PDD wurde bei über 50 Vogelarten nachgewiesen, kommt jedoch am häufigsten bei Psittaziden vor (HONKAVUORI et al., 2008).

Klinische Anzeichen einer Erkrankung zeigen sich in einer Dysfunktion des Verdauungstraktes. Symptome sind Abmagerung durch Maldigestion, Ausscheidung unverdauten Futters, Regurgitieren oder Erbrechen. Auch neurologische Symptome wie Ataxie, Störungen des Greifreflexes und der Motorik, Torticollis, Tremor bis hin zu Krämpfen, Lähmungen und Erblindung können auftreten (GREGORY et al., 1994).

Mikroskopisch charakteristisch für PDD sind nichteitrige Entzündungen im peripheren, zentralen und autonomen Nervengewebe (SHIVAPRASAD et al., 1995; BERTHANE et al., 2001). Lymphoplasmazelluläre Infiltrate können in Ganglien und Nerven des Drüsen- und Muskelmagens, aber auch des Ösophagus, Kropf und Duodenum, sowie in Gehirn, Rückenmark und peripheren Nerven gefunden werden (HUGHES 1984; BERTHANE et al., 2001).

Die nichteitrigen Entzündung der autonomen Nerven des Verdauungstrakts von der Speiseröhre bis zum Muskelmagen führen zu einem Funktionsverlust der glatten Muskulatur mit Ausdünnung der Muskelschicht, die letztlich die Dilatation des Drüsenmagens zur Folge hat (HUGHES 1984; DALHAUSEN et al., 2002; LIERZ 2005). Die nichteitrigen entzündlichen Infiltrate können außer im Nervengewebe des

Digestionstraktes auch im zentralen Nervengewebe, Rückenmark und im Reizleitungssystem des Myokards auftreten und so die beschriebenen neurologischen Symptome verursachen.

Die gastrointestinalen und neurologischen Symptome treten bei Psittaziden gemeinsam, aber auch getrennt voneinander auf (BERHANE et al., 2001). Es sind im Rahmen einer PDD auch unspezifische Symptome wie Apathie, Inappetenz oder gesteigerte Futteraufnahme, Gewichtsschwankungen, Polyurie und Polydipsie (DONELEY et al., 2007) oder plötzliche Todesfälle (SHIVAPRASAD et al., 2010) beschrieben. Auch Augenveränderungen, wie Retinitis, Retinadegeneration und Fundusläsionen können im Rahmen einer PDD beobachtet werden (STEINMETZ et al., 2008; KORBEL et al., 2011). Differentialdiagnosen zu PDD sind andere infektiöse Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, wie bakterielle Enteritis, Hefepilzinfektionen oder Parasitosen, sowie nichtinfektiöse Erkrankungen wie Fremdkörper, Neoplasien oder Intoxikationen (KALETA 2007). Die Diagnose von PDD am lebenden Tier ist schwierig. Ein vergrößerter Drüsenmagen auf Röntgenaufnahmen in Kombination mit den typischen Symptomen ist hinweisend auf eine PDD, aber letztendlich ist nur der histopathologische Nachweis der mononukleären Infiltrate im Nervengewebe des Magen-Darm-Traktes beweisend. Am lebenden Tier verwendet man hierfür Biopsien aus der Kropf- bzw. Drüsenmagenschleimhaut, wobei die Biopsie aus dem Kropf zwar die am wenigsten invasive Methode ist, aber auch häufig falsch negative Ergebnisse liefert (GREGORY et al., 1996). Die Ätiologie blieb trotz intensiver Forschung lange unbekannt, in verschiedenen Studien, konnten im Gewebe von an PDD erkrankten Vögeln virusähnliche Partikel nachgewiesen werden, so dass eine virale Pathogenese schon länger vermutet wurde. Serologische Untersuchungen zeigten bei erkrankten Vögeln allerdings Antikörper gegen verschiedene in Frage kommende Viren (Paramyxoviren, Herpesviren, Polyomaviren), so dass eine weitere Eingrenzung bis zur Entdeckung von ABV nicht möglich schien (KISTLER et al., 2008).

Zwei unabhängige Forschergruppen entdeckten dann im Jahr 2008 Genomsequenzen des bis dahin unbekannten aviären Bornavirus in an PDD erkrankten Papageien (HONKAVOURI et al., 2008; KISTLER et al., 2008). Durch Infektionsversuche (GANCZ et al., 2009; GRAY et al., 2010; MIRHOSSEINI et al., 2011; PAYNE et al., 2011) konnte nach Infektion mit aviären Bornavirusisolat PDD in verschiedenen Papageien ausgelöst werden und von PIEPENBRING et al. (2012) durch Erfüllung der Henle-Koch-Postulate aviäre Bornaviren als auslösendes Agens für PDD bestätigt werden.

2.2 Borna Disease-Borna'sche Krankheit

Die Borna'sche Krankheit ist eine Erkrankung des zentralen Nervensystems, die hauptsächlich bei Pferden und Schafen vorkommt und seit dem neunzehnten Jahrhundert beschrieben und als „hitzige Kopfkrankheit“ oder „Nervenfieber“ bezeichnet wurde. Der heutige Name geht auf die Stadt Borna in Sachsen zurück. Hier wurde im Jahr 1885 eine Erkrankung von Kavalleriepferden beschrieben. Die Pferde eines ganzen Regiments zeigten neurologische Symptome und verstarben an der bis dahin unbekannten Krankheit. JOEST und DEGEN (1911) zeigten, dass diese Erkrankung mit einer entzündlichen Reaktion des Gehirns einhergeht und beschrieben erstmals das pathognomonische Auftreten von intranukleären Einschlusskörperchen, den Joest-Degen-Einschlusskörperchen. Die Virusätiologie konnte erstmals 1924 von Zwick und Kollegen durch eine Übertragung von Gehirnmaterial eines erkrankten Pferdes auf Kaninchen nachgewiesen und bestätigt werden (ZWICK & SEIFRIED 1925). Die Krankheit trat bis in die 60er Jahre des letzten Jahrhunderts in Deutschland periodisch und seuchenhaft auf. Danach sank die Zahl der bekannten Krankheitsfälle. Auch in Österreich der Schweiz und Lichtenstein konnten in der Vergangenheit Ausbrüche beobachtet werden. Diese Gebiete gelten heute weiter als endemische Gebiete in denen BoDV heute nur noch selten auftritt. (DÜRRWALD et al., 2006). Nicht ausgeschlossen ist eine hohe Dunkelziffer an nicht

nachgewiesen Infektion bei Pferden, da diese auch asymptomatisch verlaufen können (HERZOG et al., 2010). Bis 2011 gehörte die Bornasche Krankheit zu den meldepflichtigen Erkrankungen.

2.2.1 Ätiologie: Borna Disease Virus (BoDV)

Bornaviren gehören zur Ordnung der Mononegavirales. Es handelt sich um behüllte Viren mit einer einzelsträngigen RNA negativer Polarität. Das BoDV Genom kodiert für sechs Strukturproteinen, N, P, X, M, G und L. Im Unterschied zu anderen Vertretern der Ordnung Mononegavirales, wie Paramyxoviridae, Rhabdoviridae und Filoviridae, repliziert und transkribiert BoDV im Zellkern (SCHNEEMANN et al., 1995; BRIESE et al., 1992).

Die Transkription des Genoms im Zellkern schützt das Virus vor einer Erkennung durch Immunrezeptoren im Zytosol (PLANZ et al., 2009).

Die Replikation und Transkription im Zellkern ist nur bei einer weiteren Virusfamilie beschrieben, den Orthomyxoviridae. Im Unterschied zu BoDV verursacht die Infektion mit einem Paramyxovirus aus dieser Familie den Zelltod. Bornaviren zeigen dagegen keinen zytopathischen Effekt, sondern verursachen eine persistierende Infektion im Zellkern des infizierten Gewebes oder experimentell infizierten Zelllinien (TOMONAGA et al., 2002; SCHNEIDER et al., 2007). Weiterhin ist BoDV in der Lage DNA Formen der eigenen mRNA in infizierten Zellen zu produzieren und die DNA Kopien des Nukleoproteins (N) in das Genom der Wirtszelle zu integrieren (HORIE et al., 2010).

BoDV verfügt über sechs offene Leserahmen in einer 3'- p40, p10, p24, gp18, gp94 und p190-5' Anordnung, die für die oben genannten Strukturproteine kodieren (TOMONAGA et al., 2002).

Das P40 oder (N)-Protein liegt in zwei unterschiedlich großen Isoformen vor, die auch unterschiedlich lokalisiert sind. Die größere Isoform findet sich überwiegend im Zellkern, während die kleinere Isoform sowohl im Zellkern, als auch im Zytoplasma vorkommt (PYPER & GARTNER 1997).

BoDV zeigt für ein RNA Virus eine ungewöhnliche Sequenzstabilität im

Genom. Seit den 1970er Jahren konnten bei verschiedenen Tierarten nur zwei eindeutig unterschiedliche Subtypen isoliert werden (NOWOTNY et al., 2007; DÜRRWALD et al., 2000; KISTLER et al., 2008). Vor kurzem konnten jedoch Sequenzstücke eines bislang unbekannten Genotypen bei Bunthörnchen (*Sciurus variegatoides*) in Deutschland nachgewiesen werden und 2015 das komplette Genom entschlüsselt werden. Damit sind zur Zeit drei verschiedene Genotypen beim Säugetier bekannt (HOFFMANN et al., 2015).

2.2.2 Epidemiologie und Vorkommen

Pferde und Schafe galten lange als natürliches Reservoir für Bornaviren. Es konnten ebenfalls natürliche Bornavirusinfektionen verbunden mit neurologischen Symptomen bei Kaninchen, Katzen, Straußen und auch Eseln, Maultieren und Lamas nachgewiesen werden (RICHT et al., 1992; ROTT et al., 1995; WEISSENBOCK et al., 1998; BERG et al., 2001).

Versuche zeigten, dass auch andere Spezies wie Nagetiere, Affen und Vögel empfänglich für eine Infektion mit Bornaviren sind (FAUQUET et al., 2005). Natürliche asymptomatische Infektionen mit Bornavirus konnten bei Tieren verschiedener Spezies in Europa, Nordamerika, Asien und Afrika nachgewiesen werden, so dass eine genaue Definition eines natürlichen Reservoirs lange Zeit schwierig war (FAUQUET et al., 2005).

Untersuchungen in Schweden weisen auf Wildvögel als mögliches Reservoir und Überträger hin. Außerdem werden in Schweden regelmäßig Bornaviren bei Katzen nachgewiesen und zwar unabhängig von der Möglichkeit zum Freigang und damit zur Jagd. Auch bei Katzen die in der Wohnung mit Auslauf auf den Balkon gehalten werden, konnten Bornaviren nachgewiesen werden (Berg et al., 2001).

Bei der Untersuchung von Kotproben verschiedener Vogelarten wie Dohlen (*Coloeus monedula*), Staren (*Sturnus vulgaris*) und Stockenten (*Anas platyrhynchos*) in einem Gebiet in Schweden, in dem regelmäßig Erkrankungen bei Katzen auftreten, konnten Sequenzen des

Bornavirusgenoms nachgewiesen werden (BERG et al., 2001).

In Israel konnte Bornavirus auf Straußenfarmen bei Tieren mit Lähmungserscheinungen isoliert werden. Dort gab es bis dahin keine dokumentierten Fälle von klinisch manifesten Erkrankungen durch Bornaviren bei anderen Tierarten (MALKINSON et al., 1993).

Untersuchung zeigten einige serologisch positive Pferde, die alle in Gebieten in Israel lebten, die in beliebten Routen von Zugvögeln liegen. So spielen Wildvögel möglicherweise, eine Rolle bei der Übertragung und Verbreitung von Bornaviren (BERG et al., 2001).

Auch das saisonale Auftreten von Erkrankungen im Frühjahr und Sommer, vor allem entlang von Küsten und Flusstälern, die beliebte Routen von Zugvögeln darstellen, könnte ein Hinweis auf Wildvögel als Überträger sein (DÜRRWALD et al., 1993; RICHT et al., 2000).

Man geht allerdings heute davon aus, dass in den endemischen Gebieten Vertreter der Ordnung der Insektenfresser (*Insectivora*) als Reservoir und Vektoren fungieren. In einem endemischen Bornagebiet in der Schweiz wurde bei einer Untersuchung in Gehirnen von Feldspitzmäusen (*Crocidura leucodon*) Bornaviren regelmäßig nachgewiesen, nicht so jedoch bei endemischen Mäusearten. Außerdem wiesen die gefundenen Gensequenzen 99,9% Sequenzhomologie zu dem in diesem Gebiet bei Pferden vorkommenden Bornavirus auf (HILBE et al., 2006). In einem Gebiet in Finnland, wo keine Feldspitzmäuse vorkommen, konnte BoDV-Infektion bei Rötelmäusen (*Myodes glareolus*) serologisch nachgewiesen werden (KINUNNEN et al., 2007). Virale RNA von BoDV konnte in Speichel, sowie Sekret von Konjunktiva und Nasenschleimhaut von Spitzmäusen nachgewiesen werden (BECHT et al., 1996; HERZOG et al., 1994; RICHT et al., 1993).

Möglicherweise nehmen die Pferde also das Virus mit dem Futter auf, dass durch Körpersekreten der Mäuse oder Insektenfresser kontaminiert ist (HILBE et al., 2006).

2.2.2.1 Borna Disease Virus bei Pferden

Im Rahmen einer natürlichen BoDV-Infektion kommt es bei Pferd zunächst zu unspezifischen Symptomen, wie Apathie, Fieber, Inappetenz und Koliksymptomen. In der akuten Phase der Infektion treten neurologische Symptome wie Ataxie, Kreisbewegungen und Lähmungen auf. Typisch ist zu Beginn eine veränderte Ohrstellung, ängstlicher Blick und ein tief gehaltener Kopf. Erkrankte Tiere sterben meist nach wenigen Wochen. Die Mortalität beträgt bei klinisch erkrankten Pferden 80-100% (HEINIG 1969; ROTT et al., 1995; BECHT et al., 1996; LUDWIG et al., 1985). Bei Pferden, die eine Infektion überstanden haben, können Rezidive insbesondere nach Stress beobachtet werden (HEINIG 1969). Da BoDV-Infektionen beim Pferd häufig asymptomatisch verlaufen, ist eine genaue Zahl der Infektion unbekannt. Es gibt jedoch Untersuchungen zur Prävalenz beim Pferden in verschiedenen Ländern. So fanden LUDWIG und BODE (2000) bei mehr als 3000 untersuchten Pferden in Deutschland eine Infektion bei mehr als 20%. In Frankreich wurde bei mehr als 50% von mehreren hundert untersuchten Pferden BoDV nachgewiesen. In Herden, in denen BoDV sporadisch auftritt, konnte BoDV Antigen bei 70% der getesteten Tiere nachgewiesen werden. Serologische Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen aus dem Iran und Deutschland liefern vergleichbare Ergebnisse (BAHMANI et al., 1996; LANGE et al., 1987).

2.2.2.2 Borna Disease Virus beim Schaf

Die Bornasche Krankheit bei Schafen äußert sich in einem ähnlichen klinischen Bild, wie dem beim Pferd. Auffällig sind Bewegungsstörungen und Verhaltensveränderungen, die jedoch häufig weniger deutlich ausgeprägt sind. Der Krankheitsverlauf beim Schaf, kann sich über mehrere Monate hinziehen. Auch beim Schaf zeigen serologische Untersuchungen eine Seroprävalenz bei gesunden Tieren in Deutschland, diese liegt bei etwa 20% (LUDWIG & BODE 2000). Auf der Insel Hokaido

in Japan konnte mittels Untersuchung auf anti-BoDV spezifische Antikörper und virale RNA eine Infektion bei über 50% der klinisch gesunden Schafe festgestellt werden (HAGIWARA et al., 1997).

2.2.2.3 Borna Disease Virus bei anderen Tieren

Die Entdeckung der Bornschen Krankheit bei Katzen geht zurück auf ein neurologisches Krankheitsbild, mit zunächst unklarer Genese. Die ersten Fälle wurden 1974 von KRONVENI et al. (1974) beschrieben. Die betroffenen Katzen zeigten einen stolpernden Gang, Ataxie bis hin zu Paralyse der Hinterbeine. Außerdem zeigten die Katzen deutlich von der Norm abweichendes Verhalten, sie wurden ängstlicher und überempfindlich gegenüber Licht und Geräuschen. Die meisten betroffenen Tieren starben kurze Zeit nach Beginn der Erkrankung oder wurden eingeschläfert. Die Erkrankung wurde später als „Staggering disease“ (SD) bezeichnet (KRONVENI et al., 1974).

Histopathologische Untersuchung zeigten deutlich entzündliche Veränderungen mit lymphoplasmazellulären Infiltraten im neuronalen Gewebe (LUNDGREN et al., 1992). Bei der Untersuchung von 24 an SD erkrankten Katzen, konnten bei der Hälfte anti-BoDV-spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Dies war der erste Nachweis von BoDV in einem anderen Tier als Pferd und Schaf (LUNDGREN et al., 1993).

Bestätigt wurde BoDV als Auslöser der SD bei Katzen durch Infektionsversuche. Zuvor negativ auf BoDV getestet Katzen wurden mit einem der bekannten BoDV Isolate inokuliert. Einige Katzen zeigten akute neurologische Symptome, die meisten zeigten jedoch nur eine vorübergehende Verhaltensänderung und schienen nach einigen Wochen wieder völlig gesund. Alle Katzen zeigten trotz normalisiertem Verhalten, die für eine Bornavirusinfektion typischen entzündlichen Veränderungen im Gehirn (LUNDGREN et al., 1997).

Der einzige beschriebene Fall von an Borna Disease erkrankten Vögeln, die neurologische Symptome zeigten, stammt von einer Straußenfarm in

Israel. Vor allem juvenile Strauße (*Struthio camelus*) zeigten spastische Lähmungserscheinungen der Ständer mit progressiver Verschlechterung der Erkrankung bis hin zu generalisierten neurologischen Ausfällen und Tod. Andere Tiere zeigten mildere Krankheitsverläufe und erholten sich wieder. Bei den verstorbenen Tieren konnte BoDV mittels Antigen-ELISA eindeutig nachgewiesen werden (MALKINSON et al., 1993).

In Kotproben freilebender Vögel in Schweden konnte das Genom von BoDV regelmäßig nachgewiesen werden, ohne dass Erkrankungen dieser Vögel beobachtet werden können (BERG et al., 2001).

Ein weiterer Beweis, dass Vögel empfänglich für eine Infektion mit BoDV sind, lieferten Infektionsversuche. Nach der Infektion von Eintagsküken mit BoDV konnte eine Virusvermehrung im Gehirn und eine persistierende Infektion eindeutig nachgewiesen werden. Es kam zu plötzlichen Todesfällen, ohne vorherige klinische Symptome. Andere Küken zeigten neurologische Symptome wie Ataxie, überlebten aber die Infektion (LUDWIG et al., 1973; LUDWIG et al., 1985).

2.2.2.4 Borna Disease Virus bei Menschen

Nachdem verschiedene Forschergruppen BoDV erfolgreich auf Primaten übertragen hatten (CERVÒS-NAVARRO et al., 1981; LUDWIG & BODE 2000) stellte sich die Frage, ob BoDV auch für neurologische Erkrankungen beim Menschen als Ursache in Betracht gezogen werden muss. Im folgenden konnten in Serum und Liquor von psychisch erkrankten Menschen spezifische Antikörper gegen BoDV nachgewiesen werden (BODE et al., 1988; ROTT et al., 1988). Antigen konnte in peripheren mononukleären Blutzellen von Patienten mit affektiven Störungen nachgewiesen werden, so wie auch im Liquor von an Depressionen erkrankten Menschen (BODE et al., 1994; DEUSCHLE et al., 1998). Verschiedene Studien mit einer hohen Zahl an Probanden zeigten eine leicht höhere Prävalenz für anti-BoDV-spezifische Serum-Antikörper bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen

Erkrankung, gegenüber klinisch gesunden Menschen (RICHT et al., 1993; BECHTER et al., 1992; BECHTER et al., 1996; ROTT et al., 1991).

BODE et al. fanden Untersuchungen eine Seroprävalenz bei gesunden Menschen von etwa 2%, 15% bei Menschen mit Erkrankungen des Immunsystems und bis zu 30% bei Menschen mit akuten affektiven Störungen (BODE et al., 1992).

Untersuchungen zeigten auch, dass die Seroprävalenz bei psychisch kranken Menschen in Gebieten, in denen BoDV beim Pferd endemisch ist, höher ist als in nicht endemischen Gebieten. Außerdem ist ein Unterschied im Hinblick auf das Alter der Patienten erkennbar.

Ein Vergleich zwischen psychiatrischen und chirurgischen Patienten im Alter von 17-30 Jahren zeigte eine 600% höhere Seroprävalenz für BoDV bei den psychiatrischen Patienten (BECHTER 1995). Es ist jedoch fraglich, ob diese Untersuchungsergebnisse methodisch haltbar sind.

Laut des Robert Koch-Instituts (RKI) gibt es trotz aller intensiven und jahrelangen Bemühungen keine belastbaren Hinweise, dass das Borna-Virus überhaupt einen Krankheitserreger für den Menschen darstellt.

Zudem fehlen auch weiterhin belastbare Belege für eine Assoziation von Borna-Virus und psychiatrischer Erkrankung des Menschen

(Stellungnahme des RKI, 30.05.2007, Hintergrund zur Einstellung der Bornavirus-Forschung im Robert-Koch-Institut, www.rki.de).

In einer neueren Studie aus den USA konnte bei Patienten mit Schizophrenie, Depressionen oder bipolaren Störungen mittels standardisierten Untersuchungsverfahren, kein Zusammenhang zwischen einer BoDV-Infektion und der Pathogenese der psychiatrischen Erkrankungen nachgewiesen werden (HORNIG et al., 2012). Auch bei klinischen gesunden Menschen kann in mononukleären Blutzellen BoDV spezifische RNA nachgewiesen werden, so belegt eine Studie aus Japan, dass dort 4-5% aller Blutspenden positiv auf BoDV getestet werden können (KISHI et al., 1995).

Ein Hinweis, dass bestimmte Bornaviren auf den Menschen übertragbar sind und eine schwere Erkrankung auslösen können, lieferten aktuelle

Untersuchungen aus Deutschland. Nachdem zwischen 2011 und 2013 in Sachsen-Anhalt drei Züchter von Bunthörnchen (*Sciurus variegatoides*) an einer Enzephalitis erkrankten und starben, wurden Untersuchungen auf eine mögliche Zoonose eingeleitet. In einer genetischen Analyse von Organproben der Hörnchen konnten Sequenzen eines neuen, bis dahin unbekannten Bornavirus nachgewiesen werden. Mittels immunhistochemischer und molekularbiologischer Untersuchungen von Gehirnproben der verstorbenen Patienten, konnten Antigen und Virussequenzen des bislang unbekannten BoDV Genotypes ebenfalls nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen von Bunthörnchenbeständen, sowie Serum- und Liquoruntersuchungen von Bunthörnchen-Haltern werden zur Zeit durchgeführt (Hoffmann et al., 2015, Pressemitteilung des Friedrich-Löffler-Institut vom 09.07.15/ www.fli.de).

2.2.3 Pathogenese

Um die Pathogenese zu untersuchen, hat sich das Rattenmodell bewährt. Bei intranasal (MORALES et al., 1988) und über die Fußsohle (CARBONE et al., 1987) infizierten Ratten, dringt das Virus in die peripheren Nerven ein und wird so zu Ganglien und Gehirn transportiert, wo die Virusvermehrung stattfindet. Versuche mit unterschiedlichen Infektionswegen haben gezeigt, dass die Inkubationszeit abhängig von dem Eintrittsort des Virus und der Transportdauer über die Nervenbahnen ins Gehirn ist. Im Rahmen dieser Infektionsstudien zeigten sich klinische Symptome erst dann, wenn das Virus und seine Replikation bereits in den Neuronen des Hippocampus nachgewiesen werden konnte (CARBONE et al., 1987). Der neuronale Transport konnte eindeutig belegt werden, in dem einseitig neurektomierte Ratten über die Fußsohle infiziert wurden. Diese Tiere zeigten keinerlei Krankheitsanzeichen, bis sie über die Fußsohle auf der anderen Seite erneut mit BoDV infiziert wurden. Diese Tiere zeigten nach der für diesen Infektionspfad typischen Inkubationszeit

das für BoDV klassische Krankheitsbild (CARBONE et al., 1987). Im Rahmen dieser Infektionsversuche wurden gesunde Kontrolltiere eng mit den infizierten Ratten zusammen gehalten. Bei diesen Ratten konnten keine klinischen Symptome und keine histo-pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden. Eine Tier zu Tier-Übertragung hat in diesen Versuchen demnach nicht stattgefunden (CARBONE et. al, 1987). Andere Versuche zeigten, dass neugeborene Ratten die mit BoDV infiziert wurden, das Virus über Tränenflüssigkeit, Speichel und Urin ausschieden und andere zuvor negativ auf BoDV getestete Ratten über direkten Kontakt ansteckten (MORALES et a., 1988; STITZ et al., 1998). Nach der künstlichen Infektion von Ratten mit BoDV auf verschiedenen Wegen (intrazerebral, intraokular, intranasal und intramuskulär) konnte BoDV-spezifisches Antigen und infektiöses Virus in hohen Konzentrationen im Gehirn, Liquor, Retina und peripheren Nerven nachgewiesen werden (NARAYAN et al., 1983; CARBONE et. al, 1989/1987; DESCHL et al., 1990; MORALES et al., 1988). Nach intranasaler Applikation ist BoDV-spezifisches Antigen in den Neurorezeptoren des olfaktorischen Epithels zu finden, von wo aus es ins Gehirn gelangt (MORALES et al., 1988).

Während der chronischen Phase der Erkrankung bei künstlich infizierten Ratten, kann BoDV Antigen in Zellen des peripheren Nervensystems (Schwann´sche Zellen) (CARBONE et al., 1989), aber auch mittels PCR in nicht neuronalem Gewebe (BILZER et al., 1995), (SHANKAR et al., 1992), sowie in mononukleären Blutzellen (Lymphozyten, Monozyten) (SIERRA-HONIGMANN et al., 1993) nachgewiesen werden.

NARAYAN und Kollegen (1983) führten Versuche mit Lewis Ratten durch. Die Ratten wurden alle intrazerebral mit BoDV infiziert und der Verlauf der Infektion beschrieben. Die ersten klinischen Symptome zeigten sich 20 Tage nach Infektion, die Tiere wurden unruhig und aggressiv. Ab dem 60. Tag nach Infektion änderte sich das Verhalten zu Apathie und Somnolenz. Die höchste Viruskonzentration konnte bei diesen Tieren in Gehirn und Retina, gefolgt vom Rückenmark nachgewiesen werden.

Histopathologisch zeigten sich die stärksten Veränderungen (Meningoenzephalitis und Retinitis) zwischen dem 30. und 40. Tag nach der Infektion. Der Verlust von Neuronen im Bereich der Retina führte bei vielen Tieren ca. 100 Tage nach Infektion zur Erblindung (NARAYAN et al., 1983).

Die entzündlichen Infiltrationen im neuronalen Gewebe nahmen etwa ab dem 50. Tag nach Infektion kontinuierlich ab, so dass bei Tieren die 200 Tage später untersucht wurden, nur noch minimale Läsionen gefunden werden konnten. Auch diese Versuche zeigen einen Krankheitsverlauf mit einer akuten und einer chronischen Phase bei der Ratte (NARAYAN et al., 1983). Anti-BoDV-spezifische Antikörper konnten ab dem 15. bis 20. Tag im Serum und im späteren Verlauf der Erkrankung in geringeren Konzentrationen auch im Liquor nachgewiesen werden. Da hohe Konzentrationen von Antikörper und aktivem Virus in der Ratte gleichzeitig vorkommen, scheinen die Antikörper den Ausbruch der Erkrankung nicht zu verhindern (NARAYAN et al., 1983). Versuche von STITZ et al. (1998) zeigten jedoch, dass neutralisierende Antikörper eine Ausbreitung des Virus auf nicht neuronales Gewebe verhindern. Bei künstlich infizierten immunkompetenten Lewis-Ratten blieben die virusspezifischen Gewebsveränderung auf das neuronale Gewebe beschränkt, während bei immuninkompetenten Ratten eine Infektion auch im nicht-neuronalen Gewebe nachgewiesen werden konnte. Wurden BoDV-spezifische neutralisierende Antikörper (Serum von chronisch infizierten adulten Ratten) auf immuninkompetente mit BoDV infizierte Ratten übertragen, konnte eine Infektion zwar nicht verhindert werden, jedoch blieb diese auf neuronales Gewebe beschränkt. Versuche mit Zelllinien zeigen, dass das Bornavirus sich in Zelllinien neuronalen Ursprungs vermehrt, aber keinen eigentlichen zytopathischen Effekt in diesen zeigt (TOMONAGA et al., 2002; SCHNEIDER et al., 2007). Tierversuche bestätigten zudem, dass nicht die Infektion mit dem Virus selbst, sondern die Reaktion des Immunsystems die eigentliche Erkrankung und klinische Symptomatik auslöst (ROTT et al., 1988; STITZ et al., 1988; RICHT et al., 1990) .

Splenektomierte mit BoDV infizierte Rhesusaffen, zeigten einen anderen Krankheitsverlauf, als Rhesusaffen mit Milz (STITZ et al., 1981).

Ergänzend zu diesen Versuchen infizierte eine Arbeitsgruppe zwei verschiedenen Gruppen von Lewis-Ratten intrazerebral mit BoDV. Bei der einen Gruppe handelt es sich um einen Tag alte Ratten, bei Tieren in diesem Alter ist das Immunsystem noch nicht voll ausgebildet. Als zweite Gruppe dienten 4 Wochen alte Ratten, die einen Tag nach der Infektion mit BoDV mit Cyclosporin behandelt wurden. Obwohl Antigen im Gehirn nachgewiesen werden konnte, zeigten die Tiere beider Gruppen keine klinischen Krankheitsanzeichen. Die neugeborene Tiere bildeten hohe Antikörpertiter, während bei den mit Cyclosporin behandelten Tieren keine Antikörper nachgewiesen werden konnte. Wurden Milzzellen von mit BoDV infizierten Ratten in der akuten Krankheitsphase entnommen und auf die mit Cyclosporin behandelten Ratten übertragen, zeigte sich bei diesen Tieren im Verlauf das klinische und histologische Bild einer Enzephalitis (NARAYAN et al., 1983).

HERZOG et al. (1985) erhielten ähnliche Ergebnisse bei Versuchen mit neugeborenen homozygot athymischen Nacktratten und heterozygoten Kontrolltieren. Die Ratten ohne Thymus erkrankten nicht und bildeten keine anti-BoDV-spezifischen Antikörper, obwohl infektiöses Virus im Nervensystem nachgewiesen werden konnte. Die Kontrolltiere mit Thymus zeigten den gleichen Krankheitsverlauf und das gleiche histologische Bild. Weitere Untersuchungen legen nahe, dass bei immunkompetenten Ratten die Reaktion von T-Zellen vom Typ CD4+ für die immunologische Antwort auf das Virus und damit den Ausbruch der Krankheit verantwortlich sind. Wurden T-Lymphozyten von erkrankten Tieren auf immuninkompetente infizierte, aber bis dahin symptomlose Ratten übertragen, kam es zu einem Ausbruch der Erkrankung. Hierdurch wurde eine T-Zell vermittelte Pathogenese der Erkrankung zumindest für die Ratte eindeutig belegt (ROTT et al., 1988; RICHT et al., 1990).

2.3 Aviäre Bornaviren

Das aviäre Bornavirus wurde zum ersten Mal von KISTLER et al. (2008) und HONKAVUORI et al. (2008) beschrieben.

Bei der Untersuchung von an PDD erkrankten Papageien konnte ein bis dahin unbekanntes neues Virus nachgewiesen werden. Das Virus weist nur in etwa 65% Sequenzhomologie zu dem beim Säugetier vorkommenden Bornavirus auf. Da es aber wesentliche Charakteristika der Familie der Bornaviridae aufweist und ebenso neurotrop ist, wurde der Name aviäres Bornavirus vorgeschlagen. Wie das BoDV besteht das ABV aus sechs Proteinen N, P, X, M, G und L und transkribiert und repliziert im Zellkern. Darüber hinaus weist es ähnliche Anordnungen von Initiations- und Terminationsstellen wie BoDV auf. Diese Eigenschaften nutzt das aviäre Bornavirus um sich vor der Immunantwort des Wirtes im Zytosol zu schützen (REUTER et al., 2010). RINDER et al. (2009) gelang es ABV mittels einer Wachtelzelllinie aus Organen von an PDD erkrankten Papageien zu isolieren. Dies gelang jedoch nicht mit einer Säugerzelllinie, was für eine deutliche Affinität des Virus zum Vogel spricht. (RINDER et al., 2009; RUBBENSTROTH et al., 2012).

Bei den von KISTLER et al. (2008) und HONKAVUORI et al. (2008) untersuchten Gewebeproben (Herkunft der Proben: USA und Israel) von an PDD erkrankten Papageien, konnte regelmäßig ABV-Genom nachgewiesen werden. KISTLER et al. fanden bei 62,5% der Proben ABV-Genom jedoch bei keinem der klinisch gesunden Kontrolltiere. Aus den gefundenen ABV-Sequenzen konnte eine Reverse-Transkriptase-PCR entwickelt und Virus-RNA somit nachweisbar gemacht werden. (KISTLER et al., 2008; HONKAVUORI et al., 2008). Erstmals konnte 2009 auch in Deutschland bei an PDD erkrankten Papageien ABV nachgewiesen werden (LIERZ et al., 2009; RINDER et al., 2009). LIERZ et al. wiesen ABV bei einem an PDD erkrankten Papagei und bei gesunden Kontakttieren mittels RT-PCR nach.

RINDER et al. (2009) konnten bei 6 von 13 untersuchten, an PDD

erkrankten Papageien das Virusgenom nachweisen. Bis heute sind 8 verschiedene Genotypen von PaBV bei Psittaziden nachgewiesen (HONKAVUORI et al., 2008; KISTLER et al., 2008; WEISSENBOCK et al., 2009; RUBBENSTROTH et al., 2012; PHILADELPHO et al., 2014) . Im Jahr 2014 wurde von KUHN et al (2014) eine neue Taxonomie für die Mitglieder der Familie Bornaviren etabliert:

Order: Mononegavirales

Family: Bornaviridae

Genus: Bornavirus

Species: Mammalian 1 bornavirus:

Borna disease virus 1 (BoDV-1)

Borna disease virus 2 (BoDV-2)

Psittaciform 1 bornavirus:

parrot bornavirus 1 (PaBV-1)

parrot bornavirus 2 (PaBV-2)

parrot bornavirus 3 (PaBV-3)

parrot bornavirus 4 (PaBV-4)

parrot bornavirus 7 (PaBV-7)

Passeriformes 1 bornavirus:

canary bornavirus 1 (CnBV-1)

canary bornavirus 2 (CnBV-2)

canary bornavirus 3 (CnBV-3)

munia bornavirus 1 (MuBV-1)

Waterbird 1 bornavirus:

Aquatic bird bornavirus 1 (ABBV-1)

Passeriformes 2 bornavirus:

Estrildid finch bornavirus 1 (EsBV-1)

Unassigned bornaviruses:

Elapid 1 bornavirus:

Loveridge's garter snake virus 1
(LGSV-1)

Tentative, unclassified bornaviruses:

avian bornavirus MALL (ABV-MALL)
Gaboon viper virus 1 (GbVV-1)
parrot bornavirus 5 (PaBV-5)
parrot bornavirus 6 (PaBV-6)

Die aktuell gültige Bezeichnung für ABV Stämme von Papageienvögeln lautet PaBV 1-8. Da von PaBV-5 und PaBV-6 bisher nur Fragmente bekannt sind, gibt es für diese Genotypen keine endgültige Klassifizierung. Darüber hinaus wurden aviäre Bornaviren bei zahlreichen anderen Vögeln nachgewiesen. Weitere Genotypen wurden 2009 von WEISSENBOCK et al. (2009) bei einem Kanarienvogel (CnBV-1) (*Serinus canaria*) und bei Gänsen, Schwänen und anderen Wasservögeln (ABBV-1) in Nordamerika und Kanada beschrieben (PAYNE et al., 2011; DELANATTE et al., 2011; GUO et al., 2013). Die Sequenzierung dieser Genotypen bei Gänsevögeln (*Anseriformes*) und Sperlingsvögeln (*Passeriformes*) zeigt eine nähere Verwandtschaft zum Bornavirus der Säugetiere, als zu den Genotypen PaBV 1-8 bei Papageien (GUO et al., 2013). Mittlerweile sind drei ABV Genotypen (CnBV 1-3) bekannt, die in Deutschland regelmäßig bei Kanarienvögeln nachgewiesen werden können (RUBBENSTROTH et al., 2013). RUBBENSTROTH et al. fanden 2014 ebenfalls einen weiteren bis dahin unbekannten ABV Genotyp (EsBV-1) in einem Prachtfinkenbestand

in Deutschland. Das aus Hirnmaterial isolierte Virus, konnte erfolgreich in verschiedenen Vogelzelllinien und in einer Säugerzelllinie (VERO Zellen) angezüchtet werden. Dies gelang bis dahin nur mit dem CnBV-2 Genotypen beim Kanarienvogel, was auch auf eine nähere Verwandtschaft der ABV Genotypen bei Gänsevögeln und Sperlingsvögeln zum BoDV der Säugetiere, als zum PaBV der Papageienvögeln (*Psittaciformes*) hinweist (RUBBENSTROTH et al., 2012). PaBV-2 und PaBV-4 sind die weltweit insgesamt am weitesten verbreitenden Genotypen. PaBV-4 ist der am häufigsten bei Papageien in Nordamerika nachgewiesene Genotyp (RINDER et al., 2009; WEISSENBOCK et al., 2009; HOPPES et al., 2010; NEDEROST et al., 2012).

2.3.1 Verbreitung

Sowohl bei künstlichen, als auch natürlichen Infektionen mit PaBV, kann es zu einem asymptomatischen Verlauf, ähnlich wie für BoDV beschrieben, kommen, so dass latent infizierte Vögel eine große Rolle bei der Verbreitung spielen könnten (DE KLOET et al., 2009; GANCZ et al., 2009; KISTLER et al., 2010; LIERZ et al., 2010; HEFFELS REDMANN et al., 2012; VILLANUEVA et al., 2010).

Eine genaue Einschätzung wie weit verbreitet das aviäre Bornavirus in den Papageienbeständen weltweit ist und wie viele klinisch unauffällige Tiere latent infiziert sind, ist schwierig. Seit Entdeckung und Etablierung der Nachweismethoden sind erst wenige Jahre vergangen. Es gibt jedoch verschiedene Reihenuntersuchungen aus größeren Papageienbeständen oder Zoos, die einen ungefähren Eindruck von der Verbreitung von PaBV geben können.

HEFFELS-REDMANN et al. (2011) untersuchten 1442 in Gefangenschaft lebende Papageien aus verschiedenen europäischen Ländern und 215 verschiedenen Beständen mittels PCR und Immunfluoreszenztest auf eine Infektion mit PaBV und konnten insgesamt bei 22,8% durch einen der

Tests eine Infektion nachweisen. Die positiv getesteten Vögel gehörten 33 verschiedenen Genera der Ordnung der Psittaziden an. Bei den lebend getesteten Papageien konnte bei 20,7% eine PaBV Infektion mit mindestens einer Methode nachgewiesen werden. Von 1379 Papageien ohne klinische Anzeichen einer PDD waren 18,6% PaBV positiv.

LIERZ und Kollegen untersuchten alle Tiere aus einem Bestand in Deutschland, in dem zwei Kakadus aufgrund einer PDD eingeschläfert wurden und PaBV in der Sektion nachgewiesen werden konnte. Von den 59 Papageien des Bestandes wurden Kloakentupfer entnommen und bei 19 (32,2%) PaBV RNA nachgewiesen. Die positiven Tieren waren klinisch unauffällig und bis zu zwanzig Jahre alt. In zwei weiteren Beständen in der näheren Umgebung wurden ebenfalls bei allen Vögeln Kloakentupfer auf PaBV RNA untersucht. Bei diesen Beständen gab es in den letzten 6 Jahren keine PDD Fälle. Hier konnte in keiner Probe PaBV nachgewiesen werden (LIERZ et al., 2009). RUBBENSTROTH et al. (2013) untersuchten einen Bestand von Kanarienvögeln auf CnBV und testeten 12 von 30 (40%) Vögel positiv. Die meisten Vögel des Bestandes waren zu diesem Zeitpunkt klinisch unauffällig.

In den USA wurden in einer Vogelpraxis einhundert Papageien ohne Symptome einer PDD, die zur jährlichen Routineuntersuchung vorgestellt wurden, auf PaBV untersucht und 64 (64%) positiv getestet. Hierbei war auffällig, dass Papageien aus Haushalten mit mehreren Vögeln, häufiger positiv waren, als einzeln gehaltene Papageien. Von den 64 PaBV positiv getesteten Vögel waren 36 klinisch gesund und zeigten keine anderen abweichenden Laborbefunde (ZANTOP 2010).

2.3.2 Übertragung

Die Inkubationszeit von natürlichen PaBV-Infektionen ist nicht genau zu definieren. Unter experimentellen Bedingungen konnten KISTLER et al. (2010) bei Hühnerküken nach 2-4 Wochen Symptome beobachten, in anderen Studien zeigte sich dagegen eine Inkubationszeit von mehreren

Monaten (GANCZ et al., 2009; GRAY et al., 2010). KISTLER und Kollegen beschreiben einen plötzlichen Ausbruch von PDD in einem bis dahin freien Zuchtbestand, kurz nachdem ein Graupapagei zugekauft wurde, der kurze Zeit später an PDD verstarb. Zehn weitere Papageien erkrankten in den folgenden Wochen und starben, darunter mehrere erst wenige Wochen alte Küken. Bei allen konnte PaBV-2 RNA mittels PCR in Gewebeproben nachgewiesen werden. Bei weiteren klinisch gesunden Vögeln aus dem Bestand, konnte das Virus durch Kloakentupfer nachgewiesen werden. Mehrere Küken aus einem anderen Bestand, die zur Zeit des Krankheitsausbruch zur Handaufzucht in dem betroffenen Bestand waren, wurden später ebenfalls positiv auf PaBV-2 getestet und haben nach ihrer Rückkehr weitere Vögel in ihrem Ursprungsbestand mit dem gleichen PaBV Genotyp infiziert. In diesem Bericht sagen die Autoren aus, dass PaBV vermutlich über den fäko-oralen Weg durch direkten Kontakt übertragbar ist und das bei Jungtieren mit einem schnelleren Krankheitsverlauf zu rechnen ist (KISTLER et al., 2010). In einer Studie zum Nachweis einer möglichen oralen Übertragung, konnte nach intranasaler und oraler Applikation eines PaBV-4 Isolates bei Nymphensittichen jedoch keine Infektion nachgewiesen werden (HECKMANN et al., 2015).

Bei Infektionsversuchen mit Nymphensittichen von PIEPENBRING et al., (2012/2016), die auf verschiedenen Infektionswegen (i.v./i.c.) mit PaBV-2 und PaBV-4 infiziert wurden, wurde jeweils ein nicht infizierter Nymphensittich (Sentinel bird) mit den anderen Vögeln für die Dauer des Versuches zusammen gehalten, um eine mögliche Übertragung nachzuweisen und auf Unterschiede zwischen dem Verlauf von natürlichen und experimentellen Infektionen zu untersuchen. Beide Sentinel Vögel blieben über die Versuchsdauer von 230 Tagen klinisch gesund, schieden aber PaBV-RNA aus. Der Nachweis von PaBV-RNA aus Kropf- und Kloakentupfer gelang bei PaBV-2 erstmals am 64. Tag p.i. und bei PaBV-4 am 76. Tag p.i.. Beide Vögel zeigten bis zum Ende des Versuches keine Serokonversion. Der Nachweis von PaBV-RNA aus

Organproben gelang ebenfalls nicht. Die Autoren gehen davon aus, dass die Vögel zwar Virus oral aufnahmen und wieder ausschieden, aber dadurch keine persistierende Infektion ausgelöst wurde (PIEPENBRING et al., 2012; PIEPENBRING et al., 2016). Bei einer Studie mit Kanarienvögeln infizierten RUBBENSTROTH et al. (2013) 14 Kanarienvögel mit CnBV-2 und setzte 5 nicht infizierte Vögel dazu. Von diesen Kontakttieren zeigten 2 Vögel eine persistierende Infektion nach 11 bzw. 15 Wochen. Eine Ansteckung über infizierte Kontakttiere ist demnach möglich, aber offensichtlich von weiteren Faktoren abhängig.

Natürliche und experimentell infizierte Vögel, scheiden PaBV-RNA intermittierend mit dem Kot bzw. Urin aus (RAGHAV et al., 2010; VILLANUEVA et al., 2010; PAYNE et al., 2011; PIEPENBRING et al., 2012; PIEPENBRING et al., 2016). Aber auch in Abstrichen von Nase, Choane und Kropf kann PaBV-RNA nachgewiesen werden (HOPPES et al., 2010; DE KLOET et al., 2011; PIEPENBRING et al., 2012). Die höchste Virusmenge fanden HEATLEY et al. (2012) im Urin erkrankter Vögel. Diese Ergebnisse weisen ebenfalls auf den fäkal-oralen Infektionsweg bei der Übertragung von PaBV hin. Mehreren Arbeitsgruppen ist es darüber hinaus gelungen PaBV-RNA bzw. CnBV-RNA in Eiern, Embryonen und Nestlingen von Papageien und Kanarienvögeln nachzuweisen (LIERZ et al., 2011; KERSKI et al., 2012; MONACO et al., 2012; RUBBENSTROTH et al., 2013).

LIERZ et al. (2011) untersuchten Hirn- und Drüsenmagengewebe von 30 abgestorbenen Embryonen aus einem PaBV betroffenen Bestand und konnten bei 2 Proben PaBV-RNA nachweisen. Die Elterntiere der positiv getesteten Küken wurden danach ebenfalls positiv auf PaBV-RNA oder Antikörper getestet. MONACO et al. (2012) untersuchten Eier aus zwei verschiedenen Papageienbeständen und konnten sowohl in Eiweiß und Dotter, als auch in den Embryonen PaBV RNA nachweisen. WÜST et al. (2015) infizierten Nymphensittich Eier über den Dottersack mit einem PaBV-4 Isolat und wiesen bei der 30% der Embryonen PaBV-4 Antigen im Gehirn nach, jedoch nicht in anderen Organen. Es ist weiter unklar, ob

eine natürliche Infektion mit PaBV bereits im Ovar oder bei der Befruchtung durch das Sperma erfolgt. Eine weitere Möglichkeit der Übertragung wäre eine Kontamination der Eischale mit Kot und Urin nach der Eiablage. Da aber bei experimentell mit PaBV infizierten Nymphensittichen in der Sektion typische histologische Veränderungen und virale RNA in den Geschlechtsorganen nachgewiesen werden konnten, ist eine Infektion vor der Eiablage wahrscheinlicher (RAGHAV et al., 2010; PAYNE et al., 2011). PaBV kann auch in Federn von erkrankten Papageien nachgewiesen werden, daher wäre auch eine Übertragung durch kontaminierten Federstaub denkbar (DE KLOET et al., 2011). Darüber hinaus wurde PaBV-RNA ebenfalls in der Luft von betroffenen Volieren und Lungengewebe erkrankter Tiere nachgewiesen, ob eine Infektion auch über die Atemwege möglich ist, bleibt jedoch unklar (HOPPES et al., 2013).

2.3.3 Pathogenese und Infektionsversuche

Epidemiologische und experimentelle Untersuchungen sprechen dafür, dass PaBV viele für BoDV beschriebene Eigenschaften teilt und die Pathogenese der von BoDV sehr ähnlich ist (RINDER et al., 2009; STAEHELI et al., 2010). Auch für das aviäre Bornavirus wird eine ähnliche immunvermittelte Pathogenese angenommen, wie bereits für BoDV beschrieben. Die Untersuchungen von ROSSI et al. (2008) unterstützen diese Hypothese. Schon bevor das aviäre Bornavirus als Ursache für PDD endgültig bekannt war, verglichen ROSSI und Kollegen die Pathogenese von PDD mit dem Guillain-Barré Syndrome beim Menschen. Sie untersuchten Sera von erkrankten und klinisch gesunden Papageien auf Antigangliosid-Antikörper. Von insgesamt 505 Proben waren 121 positiv, davon 86 von klinisch bzw. histopathologisch PDD positiven Papageien und 35 von klinisch unauffälligen. Zusätzlich konnte bei Nymphensittichen nach oraler und intraperitonealer Applikation von isolierten Gangliosiden das für PDD typische Krankheitsbild ausgelöst werden. Die Tiere zeigten

bei der Sektion ebenfalls die für PDD typische Ganglioneuritis in der Kropfschleimhaut (ROSSI et al., 2008). In einer anderen Studie untersuchten ROSSI und Kollegen Papageien mit und ohne PDD Symptomatik über einen Zeitraum von zwei Jahren. Die dabei positiv auf Antigangliosid-Antikörper getesteten Vögel zeigten alle Symptome einer PDD. Bei einigen dieser Tiere ließen sich mittels ELISA spezifische Antikörper gegen das Bornavirus p40 Protein nachweisen, jedoch nicht bei allen. Außerdem ließen sich nicht bei allen an PDD erkrankten Vögeln Antigangliosid-Antikörper nachweisen. Es bleibt daher unklar, ob die Bildung von Antigangliosid-Antikörpern bei der Pathogenese einer Bornavirusinfektion eine Rolle spielt (ROSSI et al., 2011).

Der kausale Zusammenhang zwischen einer Infektion mit PaBV und PDD bzw. typischen neurologischen Symptomen konnte von verschiedenen Arbeitsgruppen experimentell nachgewiesen werden (GANCZ et al., 2009; GRAY et al., 2010; PAYNE et al., 2011; MIRHOSSEINI et al., 2011; PIEPENBRING et al., 2012; PIEPENBRING et al., 2016). Zudem haben PIEPENBRING et al. (2012) im Rahmen des Infektionsversuches mit PaBV-4 bei Nymphensittichen zum ersten Mal die Henle-Kochschen-Postulate erfüllt.

GANCZ et al. gelang es 2009 erstmals erstmals Nymphensittiche (*Nymphicus hollandicus*) mit Gehirnhomogenisaten erkrankter Tiere zu infizieren und eine Infektion mit Symptomen einer PDD auszulösen. Von insgesamt 5 Vögeln wurden 3 mit dem Gehirnhomogenisat eines an PDD erkrankten und auf PaBV-4 positiv getesteten Vogels infiziert. Zwei Vögel wurden mit dem Gehirnhomogenisat eines klinisch gesunden und PaBV negativen Vogels infiziert. Die Infektion erfolgte bei allen 5 Vögeln intramuskulär, intraokular, intranasal sowie oral. Die beiden Kontrolltiere entwickelten keinerlei Symptome und wurden PaBV negativ getestet. Zwei der anderen Vögel entwickelten gastrointestinale Symptome einer PDD, der dritte zeigte keine klinischen Symptome, jedoch in der Sektion das typische histologische Bild einer PDD. Alle drei Vögel wurden positiv auf PaBV getestet. Im Gehirnhomogenisat der für diese Studie untersuchten

Vögel konnten allerdings auch Genomsequenzen anderer Viren aus den Familien der Retroviren und Astroviren nachgewiesen werden (GANCZ et al., 2009).

GRAY et al. (2010) infizierten zwei klinisch gesunde und PaBV negativ getestete Felsensittiche (*Cyanoliseus patagonis*) mit einem PaBV-4 Isolat. Beide Vögel waren zudem bekanntlich mit dem psittazinen Herpesvirus infiziert, zeigten aber keine klinischen Symptome. Beide Vögel entwickelten etwa 66 Tage nach der Infektion typische Symptome einer PDD und zeigten die typischen histopathologischen Veränderungen in der Sektion. Bei beiden Vögeln konnte nach der Euthanasie PaBV-4 im Gehirn nachgewiesen werden.

PIEPENBRING et al. (2012) infizierten 18 zuvor PaBV negativ getestete Nymphensittiche auf verschiedenen Wegen (intrazerebral und intravenös) mit dem PaBV-4 Isolat eines an PDD gestorbenen hellroten Aras (*Ara macao*) und beschreiben das Auftreten von typischen gastrointestinalen und neurologische Symptome, die jeweils in Kombination aber auch einzeln auftraten. Alle infizierten Vögel entwickelten klinische oder histologische Infektionsanzeichen. In der Sektion zeigte sich bei 7 von 18 Vögeln ein dilatierter Drüsenmagen. Die für PDD charakteristischen entzündlichen Infiltrate konnten in verschiedenen Organen unter anderem auch regelmäßig in der befiederten Haut nachgewiesen werden.

MIRHOSSEINI et al. (2011) isolierten PaBV-2 von einem erkrankten Nymphensittich und inokulierten zwei ausgewachsene Nymphensittiche oral und intramuskulär. Die Vögel schieden zuvor intermittierend PaBV-4 aus, waren aber klinisch gesund. Beide Vögel entwickelten klinische Symptome. In der Sektion war nur eine leichte Dilatation des Drüsenmagens zu erkennen, es fanden sich aber typische histopathologische Läsionen im Gehirn, Rückenmark, Herz, Nebenniere und Darm.

PAYNE et al. (2011) fand in der Sektion von experimentell infizierten Nymphensittichen auffallend schwere Gewebsläsionen, besonders in den Ganglien des Verdauungstraktes, der Nebennierenrinde, sowie in Leber,

Milz, Herz Lungen, Pankreas, Hoden und Ovar. Diese Nymphensittiche waren klinisch gesunde PaBV-4 Dauerausscheider, die zusätzlich mit einem virulenten PaBV-4 Strang (M24) intramuskulär infiziert wurden. Etwa 3 Monate nach der Infektion zeigten diese Tiere schwere neurologische Ausfälle. Zwei der Dauerausscheider wurden als Kontrolltiere mit einer nicht infektiösen Zellkultur inokuliert und zeigten keine klinischen Symptome. In der Sektion zeigte sich bei den Kontrolltieren nur eine milde lymphozytäre Infiltration in Leber, Niere und Milz. Die Autoren nehmen an, dass es aufgrund einer Reaktion des Immunsystems auf eine Superinfektion vom Hypersensitivitätstyp zu diesem schweren Krankheitsverlauf kam, was die Annahme stützt dass die Reaktion des Immunsystems eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielt (PAYNE et al., 2011).

Einen direkten Vergleich im Bezug auf die Pathogenese verschiedener PaBV-Genotypen liefern die Infektionsversuche von PIEPENBRING et al. (2012/2016), die unter den selben Versuchsbedingungen zunächst 18 Nymphensittiche mit PaBV-4 (Isolat eines hellroten Aras der an PDD verstorben war) und später 18 Nymphensittiche aus der selben Zucht mit PaBV-2 (Isolat vom Nymphensittich) intravenös und intrazerebral infizierten. In beiden Studien zeigten alle Vögel eine persistierende Infektion und PDD typische lymphoplasmazelluläre Infiltrate des neuronalen Gewebes. Bei den mit PaBV-4 infizierten Nymphensittichen konnten von der Infektionsroute (i.c./i.v.) abhängige Unterschiede im Verlauf der Infektion nachgewiesen werden. Bei den Versuchen mit PaBV-2 zeigten beide Gruppen (i.v./i.c.) keine Unterschiede im Verlauf. Der Nachweis von PaBV-RNA aus Kropf- und Kloakentupfer gelang im Versuch mit PaBV-4 signifikant früher, als bei PaBV-2. Die mit PaBV-4 infizierten Vögel schieden im Verlauf alle PaBV-RNA aus, während 3 der mit PaBV-2 infizierten Vögel bis zu ihrem Tod keine Virusausscheidung zeigten. Anti-PaBV-spezifische Antikörper konnten bei allen mit PaBV-4 infizierten Vögeln nachgewiesen werden, diese stiegen im Verlauf der Studie stetig an und erreichten zum Teil hohe Werte von bis zu 1:20480.

Im Versuch mit PaBV-2 konnten anti-PaBV- spezifische Antikörper zwar früher nachgewiesen werden, die Titer blieben aber deutlich niedriger als in der PaBV-4 Gruppe. Darüber hinaus zeigten die mit PaBV-2 infizierten Tiere im Vergleich häufiger und schwerere klinische Symptome. Der Nachweis von PaBV-RNA in Organproben gelang bei allen mit PaBV-4 infizierten Vögeln unabhängig vom Zeitpunkt der Euthanasie oder der Infektionsroute. Im Gegensatz dazu war der Nachweis von PaBV-2 RNA in Organproben statistisch höher bei Vögeln die interzerebral infiziert wurden, zudem war die Menge des nachgewiesenen viralen Genoms abhängig vom zeitlichen Abstand zur Infektion. Die Vögel, die aufgrund schwerer klinischer Symptome früh im Studienverlauf euthanasiert wurden zeigten einen niedrigeren Gehalt an viraler RNA in Organproben, als Vögel mit längerem klinischen Krankheitsverlauf. Diese Unterschiede zeigten sich auch bei der Virusisolierung aus verschiedenen Geweben. Dies spricht für eine langsamere Replikation von PaBV-2. Die mit PaBV-2 infizierten Vögel zeigten überwiegend gastrointestinale Symptome und deutlich Drüsenmagendilatation, wogegen bei den mit PaBV-4 infizierten Vögeln neben gastrointestinalen auch andere Symptome, wie Ataxie beobachtet werden konnten (PIEPENBRING et al., 2016).

Ratten und Mäuse, die künstlich mit PaBV-4 infiziert wurden, zeigten keine klinischen oder histologischen Veränderungen. Bis heute gibt es keinen Anhaltspunkt, dass Säugetiere empfänglich für eine Infektion mit aviären Bornaviren sind (HOPPES et al., 2013).

2.3.4 Serokonversion

Anti-PaBV-spezifische Antikörper können im Serum bei erkrankten, aber auch bei klinisch gesunden Papageien nachgewiesen werden (LIERZ 2009; DE KLOET et al., 2009; HERZOG et al., 2010; VILLANUEVA et al., 2010; RINDER et al., 2011; HEFFELS-REDMANN et al., 2012). Wiedrum bilden aber nicht alle, nachweisbar an PaBV infizierten Vögel, auch anti-PaBV-spezifische Antikörper (HERZOG et al., 2010). Die Höhe der anti-

PaBV-spezifischen Serumantikörper kann bei infizierten Papageien stark variieren (KERSKI et al., 2012).

Bei experimentell infizierten Nymphensittichen konnten PIEPENBRING et al. (2012) erstmals am 6. Tag nach Infektion anti-PaBV-spezifische Antikörper nachweisen. Nach Infektion von Nymphensittichen mit PaBV-2 war eine Serokonversion insgesamt signifikant früher nachzuweisen, als nach der Infektion mit PaBV-4 unter gleichen Studienbedingungen (PIEPENBRING et al., 2016). Einige Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen der Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters und der Ausprägung einer klinischen Erkrankung (HOPPES et al., 2013; HEFFELS-REDMANN et al., 2012). Untersuchte Papageien verschiedener Arten zeigten Virusausscheidung und Serokonversion, mit teilweise sehr hohen Antikörpertitern. Diese Vögel entwickelten die klinischen Symptome einer PDD und verstarben zum Teil. Wie auch beim BoDV der Säugetiere scheint es sich bei den Antikörpern beim Vogel überwiegend um nicht-neutralisierende Antikörper zu handeln, die somit nicht vor einer Infektion schützen (DE KLOET et al., 2009; HEFFELS-REDMANN et al., 2011; VILLANUEVA et al., 2010). Antikörper die sich gegen das virale Glykoprotein richten und beim BoDV der Säuger als neutralisierend beschrieben sind (STITZ et al., 1998) sind beim Vogel bislang nicht bekannt.

2.3.5 Tropismus

Gewebeproben und Organe von an PDD erkrankten Papageien wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen mittels RT-PCR, IHC und Western Blot auf Vorkommen und Verteilung von PaBV untersucht (HONKAVUORI et al., 2008; RINDER et al., 2009; OUYANG et al., 2009; LIERZ et al., 2009; GANCZ et al., 2009; RAGHAV et al., 2010)

Das aviäre Bornavirus ist im Gegensatz zum BoDV der Säugetiere nicht auf neuronales Gewebe beschränkt. RINDER et al. (2009) fanden in verschiedenen Organ- und Gewebeproben von PDD erkrankten

Papageien das PaBV Genom, darunter nichtneuronales Gewebe wie Lunge, Milz, Herz und Leber.

PIEPENBRING et al. (2012) konnten bei der Sektion von experimentell infizierten Nymphensittichen PaBV regelmäßig in Herz, Leber, Niere, Pankreas und befiederter Haut nachweisen. LÖFFLER et al. (2012) wiesen PaBV mittels Immunhistochemie in Federscheidenepithel und Federpulpa nach. ENDERLEIN et al. (2009) konnten PaBV in verschiedenen Gewebeproben nachweisen, fanden die höchste Viruskonzentration jedoch in Gehirn und Retina. Dies erklärt die Entstehung von neurologischen, aber auch ophthalmologischen Krankheitsanzeichen, welche von STEINMETZ et al. (2008) und KORBEL et al. (2011) bei Papageien mit PDD beschrieben wurden. Neuronale Zellen reagieren außerdem bei immunhistochemischen Untersuchungen häufig stärker, als Zellen nicht neuronalen Ursprungs.

Es gibt Untersuchungen, deren Ergebnisse darauf hinweisen, dass bei PaBV-infizierten aber klinisch gesunden Vögeln, die Infektion auf das Nervengewebe beschränkt bleibt. LIERZ et al. (2009) konnten bei PaBV positiven, aber klinisch nicht erkrankten Papageien PaBV spezifische RNA mittels PCR nur im neuronalen Gewebe nachweisen, während bei akut erkrankten Vögeln das Virus in vielen Geweben nicht neuronalen Ursprungs zu finden war. WÜNSCHNANN et al. (2011) untersuchten Papageien verschiedener Arten mit einer natürlichen PaBV-1 Infektion. Einige Tiere zeigten klinische Zeichen einer PDD, die anderen waren klinisch gesund. Bei den Papageien mit klinischen Symptomen, aber auch bei zwei der klinisch unauffälligen Vögel, war PaBV in verschiedenen Organen auch außerhalb des Nervengewebes nachweisbar. Die Autoren nehmen an, dass sich diese Vögel in einer frühen virämischen Phase der Erkrankung befanden und möglicherweise daher noch keine Symptome zeigten.

2.3.6 Diagnostik

2.3.6.1 Virusisolierung/Anzucht

Die Anzucht verschiedener ABV Genotypen gelang erfolgreich, sowohl in Entenzelllinien (DEF) als auch in Wachtelzelllinien (CEC32/QM) (HOPPES et al., 2010; GRAY et al., 2010; RINDER et al., 2010; HERZOG et al., 2010; RUBBENSTROTH et al., 2012; RUBBENSTROTH et al., 2013). Zur Bestimmung der Virusmenge in Zellkulturen und ihre Eignung zum Nachweis von ABV, nutzten RUBBENSTROTH et al. (2012) die Virustitration. Die Wachtelzelllinie CEC32 scheint sich besonders gut zur Anzucht von ABV aus verschiedenem Material zu eignen (RUBBENSTROTH et al., 2012). Bisher gelang es nur einer Arbeitsgruppe ABV auf einer Säugetier-Zelllinie (VERO Zellen) anzuzüchten. Dies gelang allerdings nur mit einen verwendeten Genotypen dem CnBV-2, außerdem war hier die nachweisbare Virusmenge in den infizierten Zellen deutlich geringer als in den Vogelzelllinien (RUBBENSTROTH et al., 2013).

2.3.6.2 Polymerase-Kettentreaktion (PCR)

Nach der Entdeckung von PaBV wurden verschiedene PCR Protokolle für verschiedene Zielgene (L-Gen, M-Gen, N-Gen) entwickelt, um eine Infektion am lebenden Tier nachzuweisen (KISTLER et al., 2008; WEISSENBOCK et al., 2009; VILLANUEVA et al., 2010; GANCZ et al., 2009; LIERZ et al., 2009; RINDER et al., 2009). Mittlerweile wurden weitere Real-Time-PCR Protokolle mit verschiedenen Primern entwickelt (HONKAVUORI et al., 2008). PaBV-RNA lässt sich aus Tupfern von Kropf- und Kloakenschleimhaut mittels RT-PCR regelmäßig nachweisen. Auch ein Nachweis aus Kot ist möglich, wobei HEATLEY et al. (2012) in Untersuchungen eine deutlich höhere Virusausscheidung im einzelnen gewonnenen Urin infizierter Vögel zeigten. Bei einem untersuchten Vogel aus dieser Studie war PaBV-RNA im Urin, jedoch nicht im Kot nachweisbar. DE KLOET et al. (2011) konnten regelmäßig PaBV Genom im Federschaft durch PCR nachweisen. Dies gelang auch noch, wenn die

Federn mehrere Wochen bei Raumtemperatur gelagert wurden. Eine PCR Untersuchung aus Vollblut zum Nachweis hat sich nicht bewährt, da es im Rahmen einer PaBV Infektion nicht regelmäßig zu einer Virämie kommt (DAHLHAUSEN et al., 2010). Bei der Sektion von an PDD erkrankten Vögeln konnten LIERZ et al. (2009) PaBV mittels PCR in allen getesteten Organ- und Gewebeproben und im Blut nachweisen, wohingegen der Nachweis bei infizierten, aber klinisch gesunden Tieren, nur aus dem Nervengewebe gelang (LIERZ et al., 2009). Auch bei klinisch gesunden Vögeln kann mittels PCR eine Ausscheidung von PaBV RNA nachgewiesen werden (VILLANUEVA et al., 2009; HEFFELS-REDMANN et al., 2011; HERZOG et al., 2010). Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass bei natürlich PaBV infizierten Vögeln häufig PCR und Serologie nicht gleichzeitig positive Ergebnisse liefern bzw. bei Vögeln mit nachgewiesenen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertitern keine gleichzeitige virale RNA Ausscheidung mittels Kropf- oder Kloakentupfer nachgewiesen werden kann (HEFFELS-REDMANN et al., 2011; LIERZ et al., 2009; ENDERLEIN et al., 2011; RUBBENTROTH et al., 2013; RAGHAV et al., 2010; VILLANUEVA et al., 2010; PAYNE et al., 2011). RAGHAV et al. (2010) zeigten, dass PaBV-infizierte Papageien das Virus intermittierend im Durchschnitt nur an 3 von 5 Tagen ausscheiden. Bei experimentell infizierten Nymphensittichen konnten PIEPENBRING et al. (2012/2016) die Ausscheidung viraler RNA mittels RT-PCR aus Kloakentupfern erstmals 19 Tage (PaBV-4) bzw. 27 Tage (PaBV-2) nach Infektion nachweisen. Der Nachweis gelang bei Vögeln mit einer PaBV-4 Infektion signifikant früher, als bei Vögeln, die unter gleichen Studienbedingungen mit PaBV-2 infiziert wurden (PIEPENBRING et al., 2016).

In Gewebeschnitten kann PaBV-Antigen durch Immunhistochemie nachgewiesen werden. Hier wird die Antigen-Antikörperreaktion durch eine Farbreaktion dargestellt. Zunächst wird ein spezifischer Erstantikörper auf das Gewebe gegeben, der an das Virusprotein bindet und dann wird durch einen weiteren konjugierten Brückenantikörper die

Antigen-Antikörperbindung durch eine Farbreaktion sichtbar gemacht (RINDER et al., 2009).

Bei Versuchen mit BoDV-Antikörpern, zeigte sich, dass der polyklonale BoDV Antikörper gegen das p-Protein zum Nachweis von PaBV genutzt werden kann (RINDER et al., 2009).

Diese Methode wurde von verschiedenen Autoren verwendet, um nach der Entdeckung von PaBV die Verteilung von PaBV-spezifischem Antigen in den verschiedenen Geweben bzw. Organen zu untersuchen (RINDER et al., 2009; OUYANG et al., 2009; WEISSENBOCK et al., 2010; RAGHAV et al., 2010; WÜNSCHMANN et al., 2011).

2.3.6.3 Serologie

Im Gegensatz zum BoDV der Säugetiere, wo sich der serologische Nachweis nicht bewährt hat (STAEHEL et al., 2010), ist der Nachweis anti-PaBV-spezifischer Antikörper ein wichtiges diagnostisches Mittel, obwohl nicht alle PaBV infizierten Vögel serokonvertieren (HERZOG et al., 2010). Der Nachweis von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern gelang erstmals 2009 mittels Western-Blot (LIERZ et al., 2009; DE KLOET et al., 2009; HOPPES et al., 2010; VILLANUEVA et al., 2010).

Mittlerweile ist ein indirekter Immunfluoreszenztest (IFT) zum Nachweis von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern verfügbar. Dieser Test wurde anhand klinisch erkrankter Tiere evaluiert und von HERZOG et al. im Jahr 2010 etabliert. Hierzu verwendeten HERZOG et al. (2010) Sera von 77 Papageien aus einem Bestand in dem zuvor PDD Fälle aufgetreten waren. Das Serum wurde mit persistent BDV-infizierten (BDV Stamm vom Pferd H1766) Madin-Darby-Kidney-Zellen (MDCK) (CCL34; ATCC) inkubiert. Dann erfolgt die Zugabe von Fluoreszin-gebundenem anti-avian IgG von der Ziege. Um nach weiterer Inkubation eine Bindung von PaBV-spezifischen Immunglobulin an virales Antigen mittels Fluoreszenzmikroskop sichtbar zu machen. PaBV haltiges Serum verursacht eine klare Fluoreszenz im Nukleus der BDV MDCK Zellen.

Weiter ist ein serologischer Nachweis von anti-PaBV- (CnBV) spezifischen Antikörpern mittels ELISA möglich (DE KLOET et al., 2009; DORRSTEIN et al., 2010; RINDER et al., 2011; RUBBENSTROTH et al., 2013).

PIEPENBRING et al. (2012) haben bei künstlich mit PaBV-4 infizierten Nymphensittichen anti-PaBV-spezifische Antikörper bereits ab dem 7.-63. Tag nach der Infektion nachgewiesen. Die anti-PaBV-spezifischen Antikörper stiegen im Verlauf der Studie stetig an. Bei gleichem Versuchsaufbau und einer Infektion mit PaBV-2 (Isolat vom Nymphensittich) konnten PIEPENBRING et al. (2016) anti-PaBV-spezifische Antikörper signifikant früher nachweisen (6-76 d p.i.), als im Versuch mit PaBV-4. Auch nach Infektion mit PaBV-2 stiegen die Antikörper im Versuchsverlauf stetig an, blieben aber insgesamt niedriger als nach Infektion mit PaBV-4 (PIEPENBRING et al., 2016). PAYNE et al. (2011) zeigten, dass bei künstlich mit PaBV-infizierten Nymphensittichen die Bildung von Antikörpern keinen Einfluss auf den Ausbruch der Erkrankung hatte (PAYNE et al., 2011). Bei Feldstudien konnte gezeigt werden, dass Papageien mit hohen anti-PaBV-spezifischen Antikörpern in der Regel auch klinische Symptome einer Erkrankung zeigen, wohingegen andere mit niedrigen Antikörpertitern häufig latent infiziert und klinisch gesund sind (HEFFELS-REDMANN et al., 2011). Die plötzliche Bildung von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern wurde mit einem Ausbruch der klinischen Erkrankung in zeitlichen Zusammenhang gebracht (HOPPES et al., 2013)

VILLANUEVA et al. (2010) untersuchten insgesamt 117 Papageien, auf eine PaBV Infektion. Davon wurde zuvor bei 30 Tieren das histologische Bild einer PDD durch eine Kropfbiopsie nachgewiesen. Von diesen Vögeln waren 27/30 (90%) serologisch positiv. Bei anderen 87 klinisch gesunden Vögeln, konnten dagegen nur bei 14/87 (16%) anti-PaBV-spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Die Autoren sehen hier einen klaren Zusammenhang zwischen der Bildung von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern und klinischen Symptomen in Bezug auf PDD. Allerdings können anti-PaBV-spezifische Antikörper auch regelmäßig bei klinisch

gesunden Tieren nachgewiesen werden (DE KLOET et al., 2009; HERZOG et al., 2010; HEFFELS-REDMANN et al., 2012; VILANUEVA et al., 2010). VILLANUEVA et al. (2010) berichten zudem von 3 Graupapageien, die PaBV RNA Ausscheidung und anti-PaBV-spezifische Antikörpertiter zeigten, aber über einen langen Beobachtungszeitraum von über einem Jahr klinisch unauffällig waren. Ein Nachweis von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern ist außer im Serum auch aus Eiern möglich. KERSKI et al. (2012) wiesen unterschiedliche Höhen von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern in Eiern und Embryonen natürlich infizierter Sonnensittich Brutpaaren nach.

PIEPENBRING & LIERZ (2011) empfehlen standardmäßig eine Kombination aus Kropf- und Kloakentupfer für den RT-RNA-Nachweis, sowie eine Blutprobe zur Nachweis anti-PaBV-spezifischer Antikörper mittels IFT für die intra-vitam-Diagnostik.

2.3.7 Klinische Ausprägung

Das aviäre Bornavirus scheint nicht nur das klassische Bild der PDD auszulösen, auch mit Verhaltensstörungen, insbesondere dem Federrupfen wird es in Zusammenhang gebracht. HORIE et al. (2010) wiesen eine PaBV-Infektion bei einem Edelpapagei (*Electus roratus*) mit Federrupfen nach, der in Hinblick auf eine PDD klinisch unauffällig war. ZANTOP (2010) testete 100 Papageien, die zum jährlichen Check-up vorgestellt wurden auf eine PaBV-Infektion. Von den gestesten Vögeln waren insgesamt 64 (64%) PaBV positiv, wobei besonders bei den Federrupfern PaBV positive Vögel auftraten. Von 100 untersuchten Vögeln zeigten 34 Federrupfen, davon waren 26 (76%) PaBV positiv. Der Unterschied zu den Vögeln ohne Befiederungsstörung ist signifikant (ZANTOP 2010).

In Infektionsversuchen mit PaBV infizierten Nymphensittichen wurde das Auftreten neurologischer Symptome wie Ataxie, ohne gleichzeitige gastrointestinale Krankheitsanzeichen bestätigt (PIPENBRING et al.,

2012). PIEPENBRING und Kollegen (2016) zeigten Unterschiede in der Ausprägung klinischer Symptome, die abhängig vom PaBV-Genotyp waren. So zeigten mit PaBV-4 infizierte Nymphensittiche neben gastrointestinalen Symptomen hauptsächlich neurologisch Auffälligkeiten, während mit PaBV-2 infizierte Tiere überwiegend schwere gastrointestinale Symptome entwickelten (PIEPENBRING et al., 2016).

2.3.8 Therapieansätze

Für den praktischen Tierarzt stellt sich die Frage, wie Vögel mit einer nachgewiesenen PaBV Infektion zu behandeln sind, um die Symptome zu lindern und die Überlebenszeit zu verlängern. Da die histologischen Untersuchungen eine entzündliche Veränderung der betroffenen Gewebe zeigen, ist der Einsatz von entzündungshemmenden Medikamenten angezeigt. Da Kortikosteroide eine stark und langanhaltende Immunsuppression beim Vogel verursachen und daher in der Vogelmedizin nur selten zum Einsatz kommen, sind hier nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) die Mittel der Wahl. Studien mit dem selektiven COX-2 Hemmer Celecoxib, zeigen eine klinische Verbesserung, sowie eine längere Überlebenszeit bei an PDD erkrankten Papageien (DAHLHAUSEN et al., 2002).

CLUBB et al. (2009) setzten bei klinisch kranken PaBV-infizierten Vögeln Amantadin ein und konnte eine Besserung, vor allem in Bezug auf die neurologischen Symptome feststellen. Amantadin wirkt antiviral und wurde in der Humanmedizin ursprünglich zur Behandlung von Influenzaviren eingesetzt, hatte aber auch positive Effekte bei Parkinson Patienten, Schädeltraumata und Demenz.

CLUBB et al. (2009) kombinierten Celecoxib, Amantadin und Metoclopramid mit gutem Erfolg bei Vögeln mit gastrointestinalen und zentralnervösen Symptomen im Rahmen einer PDD.

Ein weitere Therapieansatz ist die Behandlung mit Cyclosporinen.

Cyclosporin A unterdrückt die Immunabwehr durch die Hemmung von

Calcineurin und beeinträchtigt vor allem die Funktion der T-Zellen. Versuche bei mit BoDV-infizierten Labortieren mit Cyclosporin zeigten einen positiven Effekt, der Ausbruch der Erkrankung konnte so verhindert bzw. verzögert werden (HALLENSLEBEN et al., 1998; STITZ et al., 1989). HOPPE et al. (2013) konnten bei der Behandlung von PaBV-infizierten Nymphensittichen (*Nymphicus hollandicus*) mit Cyclosporin keinen Unterschied bei den Gewebsveränderungen im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren nachweisen. In der Sektion konnte bei den mit Cyclosporin behandelten Vögeln in mehr Organen PaBV RNA im Vergleich zu den Kontrolltieren nachgewiesen werden. GANCZ et al. (2012) berichten dagegen von einem klinischen Fall, bei dem die Therapie mit Cyclosporin A in Hinblick auf die klinische Symptomatik sehr erfolgreich waren. Hier konnten die Symptome einer klinisch manifesten PDD mit Cyclosporin A über einen Überwachungszeitraum von ungefähr zweieinhalb Jahren deutlich reduziert werden (GANCZ et al., 2012). Es darüber hinaus Versuche eine Impfung gegen PaBV bzw. CnBV zu entwickeln. OLBERT und Kollegen impften Nymphensittiche (*Nymphicus hollandicus*) und Kanarienvögel (*Serinus canaria*) mit einer Vektorvakzine und konnten im folgenden Infektionsversuch bei einem Teil der Vögel einen Schutz gegen eine Infektion nachweisen (OLBERT et al., 2016).

Darüber hinaus gilt es potentielle bakterielle oder mykotische Sekundärinfektionen zu behandeln (LIERZ 2005). Es empfiehlt sich eine Futterumstellung auf leicht verdauliches Pelletfutter, insbesondere dann wenn es zu den typischen gastrointestinalen Symptomen einer PDD kommt. Dieses kann zur Vorbeugung von Mangelerscheinung durch die Malabsorption zusätzlich mit Vitaminen und Mineralstoffen angereichert werden.

2.4 Differentialdiagnosen

2.4.1 Gastrointestinale Störungen

Differentialdiagnostisch kommen für gastrointestinale Symptome, wie sie im Rahmen von PDD vorkommen verschiedene Ursachen in Frage. Dazu gehören bakterielle Enteritiden, parasitäre Infektionen, Hefepilzinfektionen, Vergiftungen, Fremdkörper und Tumore (GREGORY 1995; KALETA 2007). Da Patienten mit gastrointestinalen Symptomen in dieser Arbeit nicht mit in die Untersuchungen einbezogen wurden, soll an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen werden.

2.4.2 Neurologische Symptome

Neurologische Symptome beim Papagei können im Rahmen einer PaBV Infektion auftreten, aber auch verschiedene infektiöse und nichtinfektiöse Ursachen haben. Zu den nichtinfektiösen Ursachen gehören bei Papageien, die als Haustiere gehalten werden, akute Traumata mit Gehirnerschütterung (RITCHIE et al., 1994) und Intoxikationen mit Schwermetallen wie Zink (PUSCHNER et al., 1999; KALETA 2011), Blei (BROWN 2002; RIGGS et al., 2002) oder Kochsalz (RITCHIE et al., 1994). Auch als Nebenwirkungen von Medikamenten sind neurologische Ausfälle bei Papageien beschrieben (KALETA 2011). Mykotoxikosen im Rahmen einer hochgradigen Aspergillose können ebenfalls zentralnervöse Ausfallserscheinungen verursachen (PEES et al., 2004) Mangel- oder Fehlernährung können zu einem Vitamin E und Selenmangel führen, der sich neurologisch äußern kann (PEES et al., 2004; RITCHIE et al., 1994). Parasiten wie Band- und Spulwürmer können einen sekundären Vitamin-B-Mangel zur Folge haben (PEES et al., 2004; KALETA 2011). Graupapageien leiden häufig an einer idiopathischen Hypocalcämie, die sich mit Zittern, Krämpfen und Ataxien bemerkbar machen kann (PEES et al., 2004; RITCHIE et al., 1994). Durchblutungsstörungen, durch

Atherosklerose oder primäre Herz-Kreislaufkrankungen können durch Erhöhung des intrakraniellen Druckes ebenfalls zu neurologischen Ausfällen führen (SHIVAPRASAD 1993). Infektiöse und nichtinfektiöse Lebererkrankungen können mit einem hepatoenzephalen Syndrom einhergehen (PEES et al., 2004). Zu den infektiösen Erkrankungen des ZNS und Ursachen für Meningitiden beim Papagei gehören systemische bakterielle Infektionen mit Keimen wie *Salmonella sp.* und *Chlamydia psittaci* (PEES et al., 2004; RITCHIE et al., 1994).

Bei den viralen Infektionskrankheiten können vor allem Paramyxovirus 1 und 3 (JUNG et al., 2009) und Herpesviren (KATOH et al., 2010) neurologische Symptome beim Papagei verursachen. Auch im Rahmen einer Infektion mit dem West Nile Virus, kann es zu neurologischen Ausfällen kommen (BLITVICH 2008), jedoch konnte das Virus in Deutschland bisher noch nicht bei Vögeln nachgewiesen werden und ist daher differentialdiagnostisch nicht von Bedeutung (KALETA 2011).

2.4.3 Federrupfen

Das Federrupfen als Verhaltensstörung hat häufig verschiedene Grundursachen, die zusammen kommen und im Einzelnen für den Tierbesitzer und den Tierarzt nicht immer nachvollziehbar sind. Zu den Ursachen für dieses multifaktorielle Geschehen gehören Umwelteinflüsse, soziale, genetische, neurobiologische und andere medizinische Faktoren (VAN ZEELAND et al., 2009.) Mit einer Prävalenz von von 10-15% bei in Gefangenschaft gehaltenen Papageien (GRINDLINGER 1991; GASKINS und BERGMANN 2011) stellt es ein häufiges Problem in der täglichen Praxis dar. Das Federputzen ist Teil des Komfortverhaltens bei Papageien. Meist kommt es als Reaktion auf Stress zu einem übersteigertem Putztrieb, der vom Tierbesitzer häufig mit Juckreiz verwechselt wird. Auslösende Stressfaktoren, können Haltungsfehler wie Einzelhaltung, Platzmangel und Mangel an Sozialkontakt, sowie Fehlprägung sein (HOLLMANN 1997). Aber auch plötzliche

Veränderungen im häuslichen Umfeld, wie Standortwechsel des Käfigs, Änderung der Familienstruktur oder kurzzeitige Ereignisse wie Handwerkerarbeiten oder Feuerwerk, können solche Verhaltensstörungen auslösen. Das Federrupfen dient den Vögeln als Bewältigungsstrategie für solche Stresssituationen und ist zudem Abhängig von der Stresstoleranz des einzelnen Individuums (VAN ZEELAND et al., 2013). Hormonelle Imbalancen und sexuelle Frustration können ebenfalls zu Federrupfen führen (ROSENTHAL 1993). Auch bei Papageien in Paar- oder Gruppenhaltung kann Rupfen beobachtet werden, hier sind meist die weniger dominanten Tiere betroffen. Durch das Rupfen der Federn und das Beknabbern der Haut kommt es zu kleinen Verletzungen der Haut und abgeissenen Federkielen, die wiederum für Irritationen sorgen und das Federrupfen verstärken. Das Federrupfen der Papageien wird auch mit psychiatrischen Erkrankungen beim Menschen verglichen. STEIN et al., (1992) sehen Parallelen zu zwanghaftem Händewaschen bei Menschen mit Zwangsstörungen.

Differentialdiagnostisch, müssen zu Verhaltensstörungen, insbesondere Federrupfen verschiedene Erkrankungen abgegrenzt werden:

Ektoparasiten, bakterielle und mykotische Infektionen der Haut, die mit Juckreiz einhergehen, Erkrankungen der Bürzeldrüse und der Leber (hepatokutanes Syndrom) (PEES et al., 2004). Zu hohe Zinkwerte stehen ebenfalls im Verdacht Juckreiz und Federrupfen auslösen. Hier wird Zink meist durch Beknabbern von Käfigteilen oder Spielzeugen aufgenommen. (PUSCHNER et al., 1999). Weiterhin müssen virale Infektionen, die mit pathologischen Veränderungen der Federfollikel und der Federn einhergehen in Betracht gezogen werden. Hierzu gehören das aviäre Circo- und Polyomavirus der Papageien (GILL 2001; KATOH et al., 2010). Seit der Entdeckung des aviären Bornavirus im Jahr 2008 konnten durch wissenschaftliche Versuche und Beobachtung natürlicher Infektionen viele Erkenntnisse zur Übertragung, Pathogenese und Symptomatik einer Bornavirus-Infektion bei Papageien gewonnen werden. Zudem konnte PaBV RNA regelmäßig in der befiederten Haut nachgewiesen werden

(PIEPENBRING et al., 2012). Für den praktizierende Vogeltierarzt bleibt weiter unklar, wie häufig neurologischen Symptome als einziges Zeichen einer natürlichen PaBV-Infektion bei Papageien in der tierärztlichen Praxis auftreten und ob eine PaBV-Infektion in der Vogelpraxis eine wichtige Differentialdiagnose zu anderen neurologischen Erkrankungen darstellt. Auch bei klinisch gesunden Vögeln konnte in der beschriebenen Literatur PaBV-RNA sowie anti-PaBV-spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Es ist ebenfalls unklar, wie hoch die Zahl der infizierten aber klinischen gesunden Papageien im Patientengut einer Vogelpraxis in Deutschland ist. Mehrere Studien (ZANTOP 2010; HORIE et al., 2010) fanden außerdem einen Zusammenhang zwischen einer PaBV-Infektion und Papageien, die Federrupfen zeigen.

In der vorliegenden Arbeit werden Papageien, die in einer tierärztlichen Praxis für Papageien vorgestellt werden auf eine Infektion mit PaBV untersucht. Es werden dabei Patienten mit neurologischen Symptomen und Federrupfer ausgewählt. Diesen beiden Gruppen steht eine Gruppe klinisch gesunder Tiere als Kontrolle gegenüber. So soll unter Praxisbedingungen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer PaBV-Infektion und dem Auftreten neurologischer Symptome oder Federrupfen unter Berücksichtigung möglicher Differentialdiagnosen untersucht werden. Gleichzeitig soll die Arbeit Erkenntnisse darüber liefern, wie viele klinisch unauffällige Papageien aus Einzelhaltung oder Kleinbeständen PaBV-RNA ausscheiden oder anti-PaBV-spezifische Antikörper tragen.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenauswahl und Anamnese

Aus dem Patientengut einer tierärztlichen Praxis für Ziervögel wurden Vögel der Ordnung der Psittaziden ausgewählt, die aufgrund neurologischer Störungen, Federrupfen oder zur Routineuntersuchung vorgestellt wurden. Die Vögel wurden entsprechend in drei verschiedene Gruppen eingeteilt. Bei allen Vögeln erfolgte zunächst eine exakte Anamnese mittels eines Anamnesebogens (siehe Anlage 9.3) in Hinblick auf, Art, Alter, Geschlecht, Herkunft, Bestandsgröße, Kontakt zu anderen Vögeln (Urlaubsbetreuung, Neuzugänge im Bestand), Haltungsform und Fütterung, sowie bekannte Vorerkrankungen. Die Tierbesitzer, vor allem mit mehreren Vögeln im Bestand, wurden zudem nach bekannten PDD Fällen oder ähnlicher Symptomatik in der Vergangenheit befragt.

3.1.1 Gruppe A: Papageien mit neurologischen Symptomen

In diese Gruppe werden Vögel, die aufgrund neurologischer Symptome eingruppiert. Zu den Symptomen gehörten dezente Veränderungen wie erhöhte Schreckhaftigkeit, Zittern, Flügelzucken, leichte Ataxie, bis hin zu Sehstörungen, schweren Ataxien, Opisthotonus, Nystagmus, Krämpfe, Kopfschiefhaltungen oder Lähmungen. Es wurden dabei nur Vögel in die Untersuchung eingeschlossen, die darüber hinaus keine gastrointestinalen Symptome zeigten und auch in der Vergangenheit nicht wegen eines Verdacht auf PDD untersucht oder behandelt wurden.

3.1.2 Gruppe B: Federrupfende Papageien

Zu dieser Gruppe gehören Vögel die akute oder chronische Befiederungsstörungen zeigen, die mit Beschädigung oder Verlust von Federn einhergehen. Dazu gehören angeknabberte, abgebissene oder ausgerissene Federn, sowie fehlendes Deckgefieder oder Kahlstellen.

Auch Vögel mit Anzeichen von Automutilation und Unterflügelnekrose in Folge von Federrupfen wurden in diese Gruppe eingeteilt. Auch hier wurden nur Vögel berücksichtigt, die keine gastrointestinalen Krankheitsanzeichen zeigten.

3.1.3 Gruppe C: Kontrollgruppe

Zu dieser Gruppe gehören Vögel, die ohne akute Symptome insbesondere denen einer PDD, zu einer Routineuntersuchung in der Praxis vorgestellt wurden. Dabei wurden bevorzugt solche Vögel ausgewählt, die einzeln oder in kleinen Beständen gehalten werden und mindestens drei Jahre im gleichen Haushalt ohne Kontakt zu bestandsfremden Vögeln leben. Viele Vögel in Gruppe C, waren Patienten, die zu einer regelmäßigen Aspergillose-Verlaufskontrolle oder Kontrolle von altersbedingten Herz-Kreislaufkrankungen in der Praxis vorgestellt wurden.

3.2 Allgemeine Untersuchungen

Die Vögel aus allen drei Gruppen wurden klinisch untersucht. Zunächst erfolgte eine Adspektion im Käfig oder Transportbox, um das Allgemeinbefinden, die Körperhaltung, Belastung der Extremitäten und eventuelle Störungen des Sensoriums zu beurteilen. Die klinische Untersuchung erfolgte im Anschluss am fixierten Vogel. Der Ernährungszustand, Gefieder- und Befiederungszustand, sowie Haut und Bürzeldrüse wurden beurteilt. Augen, Nasen- und Schnabelhöhle wurden soweit einsehbar untersucht. Der Gehörgang wurde nach Freilegen der Federn mit dem Otoskop eingesehen. Kropf und Abdomen wurden abgetastet. Die Kloakenschleimhaut und die Kotkonsistenz wurden beurteilt. Es wurden Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen angefertigt. Von allen Vögeln wurde eine blutchemische Untersuchung durchgeführt (Albumin, Aspartataminotransferase, Kreatinkinase, Globuline, anorganisches Phosphat, Kalzium, Kalium, Natrium, Gallensäuren,

Gesamtprotein, Glucose, Harnsäure, (Avian profile, Vetscan Firma Abaxis, Griesheim Deutschland), sowie Rachen- und Kloakenabstriche bakteriologisch und mykologisch in der Praxis untersucht. Alle Befunde wurden auf einem Anamnese- und Untersuchungsbogen dokumentiert. Für die Untersuchung auf eine mögliche PaBV-Infektion wurden Kropf- und Kloakentupfer für den RNA-Nachweis mittels real-time- RT-Taq-Man-PCR (siehe 3.5.1), sowie Blutproben für die Bestimmung des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters mittels indirektem Immunfluoreszenztest entnommen (siehe 3.5.2). Die Entnahme der Tupferproben erfolgte am fixierten Vogel mit Probenentupfern ohne Nährmedium (Steriles Wattestäbchen, Firma Heinz Herenz, Hamburg oder steriles Wattestäbchen/kleiner Kopf, Firma Applimed SA, Châtel-St-Denis). Die Tupfer wurden jeweils unter Palpationskontrolle in den Kropf- bzw. die Kloake eingeführt und mit leicht drehenden Bewegungen über die Schleimhaut gerieben. Anschließend wurden die Tupfer in ein steriles Eppendorf-Röhrchen verbracht. Die Blutentnahme erfolgte ebenfalls am fixierten nicht sedierten Vogel an der rechten *Vena jugularis* mittels Spritze und aufgesetzter Kanüle (0,6 x 25 mm). Das entnommene Blut wurde in ein Lithium-Heparinröhrchen überführt und zur Plasmagewinnung zentrifugiert. Die klinische Untersuchung und die Untersuchung auf virale RNA und anti-PaBV-spezifische Antikörper wurden bei den neurologischen Patienten (Gruppe A) und den Rupfern (Gruppe B) nach 2-5 Monaten sofern möglich wiederholt, um einen möglichen Verlauf der Infektion insbesondere der Höhe des Antikörpertiters und der Virusausscheidung darzustellen.

3.3 Untersuchung möglicher Differentialdiagnosen

Vögel, die aufgrund von klinischen Symptomen in der Praxis vorgestellt und in Gruppe A oder B eingeteilt wurden, wurden zusätzlich auf mögliche Differentialdiagnosen zu einer PaBV-Infektion untersucht (siehe 3.3.3/3.3.2).

3.3.1 Gruppe A: Patienten mit neurologischen Symptomen

Bei dieser Gruppe wurde zunächst die Anamnese in Hinblick auf ein mögliches Trauma oder Toxinaufnahme erweitert. Zusätzlich zur allgemeinen Untersuchung wurden hier das Sensorium und die Reflexe beurteilt. Ergänzend zu den oben genannten Untersuchungen wurde eine parasitologische Kotuntersuchung durch Flotationsverfahren durchgeführt. Der Blutzinkspiegel wurde bei jedem Patienten bestimmt (Atom-Emission-Spektrometrie, Idexx Vet-Med-Labor, Ludwigsburg). Bei Verdacht auf eine Bleiaufnahme (Röntgenbefund, Vorbericht) wurden zusätzlich der Blutbleispiegel mittels ICP-MS-Verfahren (Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma, Idexx Vet-Med-Labor, Ludwigsburg) bestimmt. Für Patienten dieser Gruppe erfolgte eine serologische Kontrolle auf anti-PMV-1+3 Antikörper, sowie PaHV-Antikörper im Blut (Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische, Justus-Liebig Universität Gießen), um diese Erkrankungen als mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen. Bei einem begründeten Verdacht durch die klinische Untersuchung und weiterführende Diagnostik und den Vorbericht, wurde bei einigen Vögeln ein Test auf *Chlamydia psittaci* (Konjunktiva-, Choanen- und Kloakentupfer) mittels PCR (Firma Synlab, Leipzig) eingeleitet. Dies erfolgte, wenn die Patienten vorberichtlich vor kurzer Zeit Kontakt zu bestandsfremden Vögeln oder Wildvögeln hatten und/oder die Befunde der Röntgenuntersuchung hinweisend auf eine mögliche Chlamydieninfektion waren (Hepatomegalie, Splenomegalie).

3.3.2 Gruppe B: Federrupfende Papageien

Auch in dieser Gruppe erfolgte eine weitere spezielle Anamnese in Hinblick auf mögliche Auslöser der Rupferproblematik. Hier wurde vor allem nach Änderungen im häuslichen Umfeld, des Bestandes, Käfigstandortes, eventueller Fehlprägung und Stresssituationen (Handwerker, Feuerwerk etc.) gefragt. Weiterhin wurde bei Patienten

dieser Gruppe eine parasitologische Kotuntersuchung, sowie eine bakteriologische und mykologische Untersuchung eines Hautabstriches in der Praxis durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Untersuchung des Blutzinkspiegels (Atom-Emission-Spektrometrie) sowie eine Untersuchung auf eine Infektion mit aviärem Circo- und Polyomavirus mittels PCR (Idexx Vet-Med-Labor, Ludwigsburg).

3.3.3 Mikrobiologische Untersuchungen

Die mikrobiologische Untersuchung der Choanen/Kropf-, Kloaken- und Hautabstrichen erfolgte nach Standardmethode (BAST, 2001, OLDS, 1985). Die Tupferproben wurden mittels Probetupfern ohne Nährmedium entnommen (Steriles Wattestäbchen, Firma Heinz Herenz, Hamburg oder steriles Wattestäbchen/kleiner Kopf, Fima Applimed SA, Châtel-St-Denis), auf drei verschiedenen Nährböden (Columbia-Agar mit Blut, Mac Conkey-Agar, Sabouraud-Glucose-Agar 4% Firma Oxoid) ausgestrichen und bei 37°Celsius 24-48 Stunden im Brutschrank inkubiert.

3.4 Klinischer Score

Für die klinisch auffälligen Vögel in Gruppe A und B wurde ein jeweils für die Gruppe geltender klinischer Score angesetzt, der die Ausprägung der Symptome und das Allgemeinbefinden zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten beschreibt.

3.4.1 Gruppe A: Papageien mit neurologischen Symptomen

Klinischer Score 1: Dezentente und/oder temporär auftretende neurologische Symptome, wie leichter Tremor, gelegentlich auftretende Ataxie (nicht täglich oder dauerhaft auftretend), vermehrte Schreckhaftigkeit.

Klinischer Score 2: Deutliche anhaltende Ataxie, häufiges Auftreten von Krämpfen und/oder anderen Ausfallserscheinungen, dauerhafter Tremor.

Klinischer Score **3**: Dauerhafte und schwere neurologische Ausfälle wie Ataxie, Kopfschiefhaltung, Zwangsbewegungen und Krämpfe.

3.4.2 Gruppe B: Federrupfende Papageien

Klinischer Score **1**: Rupfen einzelner Federn, akutes oder chronisches Federrupfen ohne Hautveränderungen

Klinischer Score **2**: Starkes Federrupfen, große Kahlstellen, akut auftretendes Abbeissen der Schwung- und Schwanzfedern

Klinischer Score **3**: Starkes Federrupfen, das mit Juckreiz und Verhaltensauffälligkeit, wie Zuckungen einhergeht, sowie Automutilation

3.5 Untersuchungen auf eine PaBV-Infektion

3.5.1 Nachweis von viralem Genom aus Kropf- und Kloakentupfer

Der RNA-Nachweis mittels PCR (Polymerase-Chain-reaction) erfolgte in der Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische der Justus-Liebig-Universität Gießen. Bei der hier verwendeten Methode handelt es sich um eine real-time-Reverse-Transkriptase-TaqMan-PCR (real-time-RT-Taqman-PCR) mit der es möglich ist, die Menge an Virusgenom im Probenmaterial genau zu bestimmen. Während der Polymerisationszyklen wird das Vorliegen von viralen Nukleinsäuren durch Fluoreszenz sichtbar gemacht. Der sogenannte Ct-Wert (Cycle threshold) beschreibt den Zeitpunkt, an dem die Fluoreszenz den Schwellenwert übersteigt. Ist viel virales Genom in einer Probe enthalten, zeigt sich diese Fluoreszenz nach wenigen Polymerisationszyklen und der Ct-Wert bleibt niedrig. Eine Probe gilt als positiv für PaBV, wenn der Ct-Wert kleiner 36 ist. Eine Probe ist fraglich positiv in einem Ct-Wert-Bereich von 36-37 und negativ bei Ct-Werten über 37. Die DNA wurde mit dem RNeasy Mini Kit der Firma Qiagen (Qiagen, Hilden) aus den Tupfern extrahiert. Jeder Tupfer wurde in einem 1,5 ml Probengefäß mit 1,0 ml RLT Puffer versetzt und das

enthaltene Material durch vorsichtiges Reiben gelöst. Von der dabei entstandenen Suspension wurden 0,6 ml in den Quia-Cube (Quiagen, Hilden) zur RNA-Extraktion überführt. Die Untersuchung der entstandenen Suspensionen aus Kropf- und Kloakentupfern der jeweiligen Vögel wurden gepoolt untersucht (Protokoll: „RNeasy mini, animal tissues and cells, large samples“) und die isolierte RNA anschließend bei -80 °C bis zur Untersuchung gelagert.

Um die RNA in die komplementäre DNA zu transkribieren wurde ein Mastermix aus folgenden Reagenzien hergestellt:

- RNase freies Wasser 2µl
- dNTP-Mix (2mM) 2µl
- Random Hexamer Primer 1µl
- Puffer 4µl
- Revert Aid 0,5µl
- Ribo Lock 0,5µl

In einem 0,2 ml Reaktionsgefäß wurden jeweils 10 µl dieses Mastermixes mit 10 µl RNA gemischt. Die Transkription erfolgte im Thermal Cycler (MJ Research PTC-200 Peltier Thermal Cycler, Biozym diagnostik, Hess. Oldendorf). Die bei diesem Vorgang erhaltene cDNA wurde anschließend bei -20°C gelagert.

Durchführung der Real-time-TaqMan-PCR

Zur Herstellung des Mastermix wurden folgende Reagenzien

(Thermo Fisher Scientific Inc., 81 Wyman Street, Waltham MA 02454)

verwendet:

- RNase freies Wasser 11,25µl
- TaqMan Mix 6,25µl
- Primer Set 1,25µl
- Sonde 1,25µl

Die hier zur Detektion der ABV Sequenzen verwendeten Sonden und Primer wurden von HONKAVUORI et al. (2008) beschrieben Set „1034-1322“: vorwärts: 5' -CAG ACA GCA CGT CGA GTG AGA-3', rückwärts: 5'-AGT TAG GGC CTC CCT GGG TAT-3'. Die Sonde hat folgende Sequenz: 5'-6FAM-AGG TCC CCG CGA AGG AA GCG A-TMR. Jeweils 20µl des Mastermix und 5 µl cDNA wurden in ein Striptupe gegeben und die Tubes in den Rotor des Rotor-Gene Q (Quiagen, Hilden) verbracht, um die PCR nach dem Programm „ABV-Taqman“ durchzuführen.

3.5.2 Nachweis anti- PaBV-spezifischer-Antikörper im Serum

Die Untersuchung auf anti-PaBV-spezifische Antikörper erfolgte mittels indirektem Immunfluoreszenztest (IFT) am Institut für Virologie der Justus-Liebig-Universität-Gießen.

Das Testserum wird in Verdünnungsstufen von 1:10 für 30 Minuten bei 37°C mit persistent BDV-infizierten (BDV Stamm vom Pferd H1766) Madin-Darby-Kidney-Zellen (MDCK) (CCL34; ATCC) auf Multitestobjektträgern inkubiert. Dann erfolgt die Zugabe von Fluoreszingegebenem anti-avian IgG von der Ziege (Bethyl Laboratories, Inc., Montgomery, TX), um nach weiterer Inkubation für 30 Minuten eine Bindung von PaBV-spezifischen Immunglobulin an virales Antigen mittels Fluoreszenzmikroskop sichtbar zu machen. Eine Probe gilt als PaBV positiv, wenn der Antikörpertiter 1:20 oder höher ist (HERZOG et al., 2010). Für die statistische Auswertung der Daten wurden die Ergebnisse der serologischen Untersuchung in positiv ($\geq 1:80$), fraglich (1:20/1:40) und negativ ($\leq 1:10$) eingeteilt (siehe 3.3.1)

3.6 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Kooperation mit Herrn Dr. Klaus Failing (AG Biomathematik und Datenverarbeitung der Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Veterinärmedizin).

Da die Patienten der Kontrollgruppe nur zu einem Untersuchungszeitpunkt auf PaBV untersucht wurden, erfolgte die statistische Auswertung für den Vergleich der Ergebnisse zwischen den einzelnen Gruppen nur für die Erstuntersuchung.

3.6.1 Auswertung der Gruppengrößen und Ergebnisvergleich

Die statistische Untersuchung auf Auswertbarkeit der unterschiedlichen Gruppengröße, die sich für Gruppe A, B und C durch die Durchführung unter Praxisbedingungen ergeben haben erfolgte mittels χ^2 - Test.

Die Untersuchung auf statistisch nachweisbare Unterschiede in der Ergebnisverteilung zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mittels exaktem Kruskal-Wallis-Test. Die Berechnung wurde für die PCR (PCR1), die Bestimmung des Antikörpertiters (AKT1) und die Kombination aus beiden Erstuntersuchungen (PCR1/AKT1) durchgeführt. Hierzu wurden die Ergebnisse der Untersuchungen auf PaBV-Infektion in positiv, fraglich und negativ eingeteilt. Diese Einteilung dient nur der statistischen Datenverarbeitung.

3.6.2 Statistischer Methodenvergleich

Durch die statistische Auswertung soll untersucht werden, ob es Unterschiede in der Ergebnisverteilung zwischen beiden angewandten Nachweismethoden gibt und ob eine der beiden Methoden häufiger positive oder negative Ergebnisse liefert. Hierzu wird ein Test auf Symmetrie nach Mc Namar für alle Gruppen zusammen und getrennt nach den Gruppen A, B und C durchgeführt.

3.6.3 Korrelationsanalyse

Die Korrelationsanalyse dient der Fragestellung, ob Vögel mit einem hohen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter gleichzeitig große Mengen virales Genom ausscheiden. Mittels Korrelationsanalyse nach Spearman wird so auf einen möglichen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe eines anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters und der Menge ausgeschiedener PaBV-spezifische RNA untersucht. Die Korrelationsanalyse erfolgt zunächst für die Ergebnisse der Erstuntersuchung aus allen Gruppen gemeinsam und für jede Gruppe und beide Untersuchungszeitpunkte einzeln.

3.6.4 Methodenvergleich für beide Untersuchungszeitpunkte

Der Methodenvergleich dient der Fragestellung, ob es Unterschiede in der Ergebnisverteilung zwischen beiden angewandten Nachweismethoden zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gibt. Da im Rahmen dieser Studie untersuchte Vögel zu einem Untersuchungszeitpunkt negativ und zum anderen positiv waren, soll statistisch untersucht werden, ob eine solche Ergebnisverteilung signifikant ist.

Hierzu wird ein Test auf Symmetrie nach Mc Namar für die Gruppen A und B zusammen und getrennt nach den Gruppen A und B durchgeführt. Der Test bezieht sich dabei nur auf positive oder negative Testergebnisse, nicht auf die Zahlenwerte.

3.6.5 Korrelationsanalyse zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten

Korrelationsanalyse zwischen PCR und Serologie:

Da im Rahmen einer PaBV-Infektion die virale RNA intermittierend ausgeschieden wird und nicht bei jedem infizierten oder erkranktem Vogel anti-PaBV-spezifische Antikörper nachgewiesen werden können, soll auf einen statistischen Zusammenhang der Ergebnisse zu den beiden

Probenahme-Zeitpunkten untersucht werden. Die Ergebnisse der jeweiligen Methode zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten werden verglichen (PCR 1 zu PCR 2 ; AKT 1 zu AKT 2). Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s) wird ein möglicher Zusammenhang der Ergebnisse der jeweiligen Methode zu beiden Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Dieser Test bezieht sich damit auf die Zahlenwerte (Ct-Wert und Höhe des Antikörpertiters) der Untersuchungsergebnisse. Der Test erfolgt für Gruppe A und B zusammen und jeweils einzeln für Gruppe A und Gruppe B getrennt.

3.6.6 Korrelationsanalyse zum Klinikscore

Mittels Korrelationsanalyse werden die Ergebnisse der PCR und der serologischen Untersuchung mit dem klinischen Score verglichen und auf mögliche signifikante Zusammenhänge untersucht. Diese Auswertung dient der Beantwortung der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung klinischer Symptome und der Höhe des Antikörpertiters bzw. der Menge ausgeschiedener PaBV-RNA statistisch nachweisbar ist.

Zusätzlich erfolgt ein Vergleich der Änderung des klinischen Scores und der Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten für Gruppe A und B. Die Analyse erfolgte mittels Rangkorrelation nach Spearman nach Differenzbildung aus den Klinikscores.

4. ERGEBNISSE

4.1.1 Nachweis einer PaBV-Infektion gesamt

Insgesamt wurden 126 Papageien 31 verschiedener Arten untersucht. Davon waren 28 Papageien mit neurologischen Symptomen (Gruppe A), 42 Papageien mit Rupferproblematik (Gruppe B) und 56 klinisch unauffällige Kontrolltiere (Gruppe C) inkludiert. Die Verwertbarkeit der unterschiedlichen Gruppengrößen wurde statistisch bestätigt (siehe 4.1.3). Insgesamt konnte bei 51/126 (40,5%) Vögeln eine Infektion mit PaBV zu einem der Untersuchungszeitpunkte mit einem oder beiden Nachweismethoden festgestellt werden. In der Gruppe der Vögel mit neurologischen Symptomen (Gruppe A) waren 18/28 (64,28%) Tieren PaBV-Infektion positiv. In der Rupfergruppe wurden 22/42 (52,38%) Vögeln PaBV-Infektion positiv getestet und in der Kontrollgruppe C 11/56 (19,6%) Tiere (Abbildung 1).

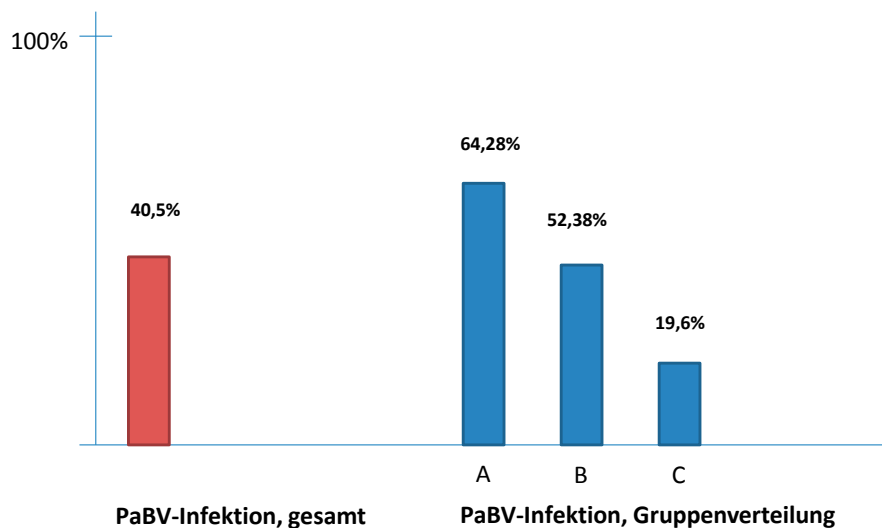


Abbildung 1: PaBV-Infektion Nachweis gesamt (Erst- und Zweituntersuchung)

4.1.2 Nachweis einer PaBV-Infektion (nur Erstuntersuchung)

Da die Studie unter Praxisbedingungen durchgeführt wurde, konnten nicht alle Vögel zu zwei Zeitpunkten auf die PaBV-Infektion untersucht werden. Einige Tiere verstarben, andere wurden von den Besitzern nicht zu einer Nachuntersuchung vorgestellt. Patienten der Kontrollgruppe, die keine Krankheitsanzeichen zeigten, wurden im Rahmen dieser Studie ebenfalls nur einmal auf eine PaBV-Infektion getestet. Daher werden die Ergebnisse der Erstuntersuchung zum Vergleich zwischen den Gruppen hier gesondert dargestellt. Am häufigsten konnte eine PaBV-Infektion zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung insgesamt und prozentual bei den neurologisch auffälligen Vögeln aus Gruppe A nachgewiesen werden. Hier konnte eine PaBV-Infektion bei 14/28 (50%) der Vögel mittels PCR und/oder Serologie nachgewiesen werden. Von diesen 14 Vögeln waren 2 nur positiv in der PCR, 3 Vögel nur positiv in der Serologie und bei 9 Vögeln lieferten sowohl PCR als auch die serologische Untersuchung positive Ergebnisse. Die Patienten aus Gruppe B (Rupfer) zeigten am zweithäufigsten positive Ergebnisse bei den Untersuchungen auf eine PaBV-Infektion. Hier waren von 42 getesteten Vögeln insgesamt 19 (45,2%) in einem der beiden Testverfahren PaBV positiv. Bei 11 Vögeln konnte virale PaBV-RNA mittels PCR nachgewiesen werden, 6 Vögel zeigten einen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter und 2 Vögel waren sowohl in der PCR als auch der serologischen Untersuchung positiv. Bei den klinisch unauffälligen Kontrolltieren aus Gruppe C konnte eine PaBV-Infektion insgesamt bei nur bei 11/56 Vögeln (19,6%) nachgewiesen werden, 6 Tiere waren in der PCR positiv und 4 Tiere zeigten einen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter. In dieser Gruppe zeigte nur ein Vogel (1,8%) ein positives Ergebnis in der PCR, sowie einen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter.

Tabelle 1: Ergebnisse der Erstuntersuchung in der Übersicht

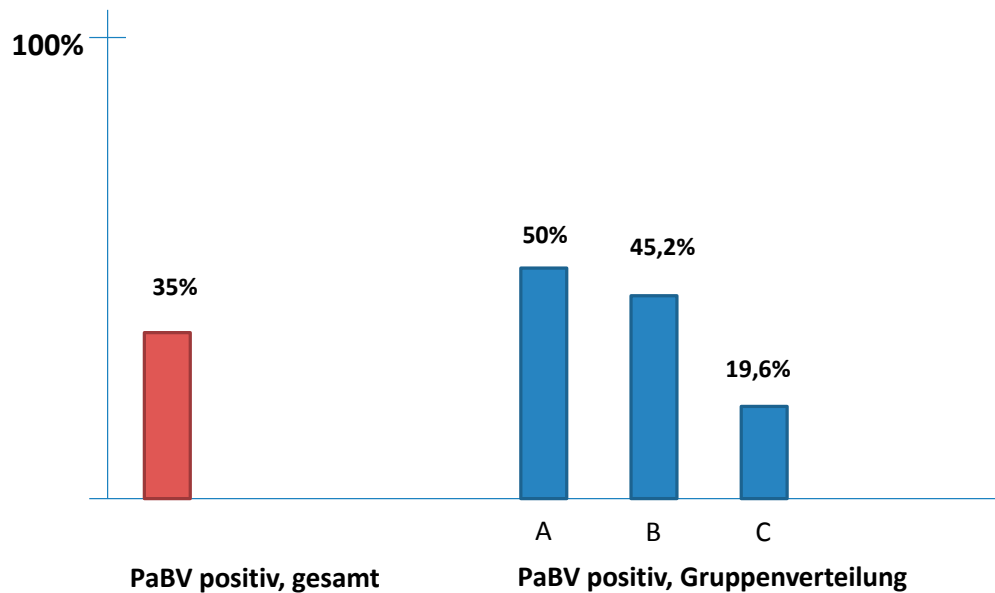
A: neurologische Symptome; B: Rupfer; C: Kontrollgruppe

PaBV+ : PaBV-Infektion in PCR und/oder Serologie nachgewiesen

PCR₁+ : PaBV-Infektion nur mittels PCR nachgewiesen

AKT₁+ : PaBV- Infektion nur mittels Serologie nachgewiesen

	A n=28	B n=42	C n=56	A+B+C n=126
PCR ₁ +	2 (7,1%)	11 (26,2%)	6 (10,7%)	19 (15,1%)
AKT ₁ +	3 (10,7%)	6 (14,3%)	4 (7,1%)	13 (10,3%)
PCR ₁ + und AKT ₁ +	9 (32,1%)	2 (4,8%)	1(1,8%)	12 (9,5%)
PaBV + gesamt	14 (50%)	19 (45,2%)	11(19,6%)	44 (34,9%)



A: neurologische Symptome; B: Rupfer; C: Kontrollgruppe

PaBV positiv: PaBV- Nachweis mittels PCR und/oder Serologie

Abbildung 2: PaBV-Infektion Nachweis bei der Erstuntersuchung

4.1.3 Statistische Auswertung der Gruppengröße und Ergebnisverteilung

Da sich im Verlauf der Studie unterschiedliche Patientenzahlen in den jeweiligen Gruppen ergeben haben, wurde deren Aussagekraft in Hinblick auf die Gruppengröße und die Ergebnisverteilung statistisch untersucht.

Tabelle 2: Ergebnisverteilung bei der Erstuntersuchung χ^2 - Test

PaBV-Infektion+ : PaBV in PCR und/oder Serologie nachgewiesen

PaBV-Infektion - : PaBV in PCR und/oder Serologie nicht nachgewiesen

	GruppeA	Gruppe B	Gruppe C	gesamt
PaBV-Infektion +	14	19	11	44
PaBV-Infektion -	14	23	45	82
Gesamt (n)	28	42	56	126

χ^2 - Test zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede in den Gruppen, bezogen auf die Gruppengrößen;

Standardabweichung $p = 0,005194$

Damit sind die unterschiedlichen Patientenzahlen in den Gruppen, die sich durch die Durchführung der Untersuchungen unter Praxisbedingungen ergeben haben statistisch auswertbar.

Die Untersuchung auf statistisch nachweisbare Unterschiede in der Ergebnisverteilung zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mittels exaktem Kruskal-Wallis-Test. Es wurden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen und die Kombination aus PCR und Serologie verglichen.

Tabelle 3: Ergebnisverteilung in den Gruppen

Standardabweichung nach exaktem Kruskal-Wallis-Test

Untersuchung	Standardabweichung
PCR1	0,0083
AKT1	0,003
PCR1/AKT1	0,009

Der Unterschied in der Ergebnisverteilung zwischen den verschiedenen Gruppen ist für die einzelnen Untersuchungen, sowie die Kombination von PCR und Serologie signifikant. Damit ist eine zufällige Ergebnisverteilung ausgeschlossen. Die Ergebnisverteilung ist somit auf die Einteilung der Patienten in die jeweilige Gruppe zurückzuführen.

4.2 Ergebnisse in den einzelnen Gruppen

4.2.1 Übersicht Gruppe A: Neurologische Patienten

Insgesamt wurden 28 neurologisch auffällige Papageien, ohne gastrointestinale Symptome vorgestellt und im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Von 28 Papageien wurden 17 zu einer Zweituntersuchung nach 2-5 Monaten vorgestellt. 5 Patienten sind vorher verstorben oder euthanasiert worden und 6 Patienten wurden von den Besitzern nicht wieder zur Nachuntersuchung vorgestellt. Insgesamt waren in der Erst- oder Zweituntersuchung 18 von 28 Vögeln (64,28%) in der PCR oder serologisch positiv. Bei 15 Vögeln (53,57%) ließ sich mittels PCR PaBV Genom nachweisen. Die Ct-Werte in Gruppe A lagen zwischen 14,58 und 36,48. Bei drei Vögeln (A12, A 13, A 28) war die PCR zu beiden Untersuchungszeitpunkten positiv und die Ct-Werte auffallend niedrig ($\leq 23,31$). Die Patienten A12 und A13, beides Blaustirnamazonen zeigten zu beiden Untersuchungszeitpunkten ausgeprägte neurologische Symptome mit einem klinischen Score von 2-3. Der dritte Patient mit auffallend niedrigen Ct-Werten (16,8), zeigte bei der Erstvorstellung

Krämpfe sowie Opisthotonus und Hypocalcämie. Bei diesem Patienten besserten sich die Symptome unter Behandlung mit Celecoxib und Calcium so, dass er bei der Nachuntersuchung klinisch unauffällig war. Der Ct-Wert lag auch bei der Nachuntersuchung bei 16,8. Insgesamt konnten bei 14 (50%) von 28 Vögeln anti-PaBV-spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Die anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter bei den Papageien aus der Gruppe der neurologisch auffälligen Tieren lagen zwischen 1:40 und 1:20480. Bei 6 von 17 Vögeln, die zweimal getestet wurden, konnte zu beiden Untersuchungszeitpunkten ein anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter nachgewiesen werden. Bei 3 Vögeln ist der Titer zu beiden Untersuchungszeitpunkten gleich hoch, bei 2 Vögeln ist der Titer gesunken und bei einem Vogel ist der Titer angestiegen. In der Erstuntersuchung konnte bei einem der neurologisch auffälligen Vögel ein anti-PaBV-spezifischer Titer (1:160) nachgewiesen werden, die serologische Nachuntersuchung war jedoch negativ. Zwei Vögel zeigten anti-PaBV-spezifische Antikörper erstmals zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Zehn Vögel waren sowohl in der PCR, als auch in der serologischen Untersuchung positiv, davon 3 Vögel zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Leitsymptome, den klinischen Score (KS) und die Befunde der Untersuchungen auf eine PaBV-Infektion. Von denen auf eine PaBV-Infektion positiv getesteten Tieren zeigten drei Vögel (A9, A10, A25) bei der Röntgenuntersuchung einen leicht vergrößerten und ein Vogel (A18) einen deutlich vergrößerten Drüsenmagen. Bei den auf eine Infektion mit PaBV negativ getesteten Tiere dieser Gruppe, ergab die Röntgenuntersuchung keine auffälligen Befunde des Magen-Darm-Traktes. Ein erhöhter Zinkspiegel von ≥ 2400 ug/dl konnte bei vier Tieren gemessen werden, davon waren drei PaBV-Infektion positiv und ein Vogel PaBV-Infektion negativ. Insgesamt 17 Patienten der Gruppe A zeigten eine Erhöhung der Kreatininkinase von ≥ 380 U/l bei der blutchemischen Untersuchung, davon waren 11 Vögel PaBV-Infektion positiv und 6 Vögel negativ. Es konnten keine weiteren

regelmäßigen Abweichungen in der Blutchemie nachgewiesen werden. Die virologische Untersuchung auf Antikörper gegen PMV1+3 und Herpesvirus waren bei allen getesteten Vögeln in Gruppe A negativ. In der Kotuntersuchung von Patient Nr.12 wurden Eier von *Ascaris* spp. gefunden. Bei den Patienten A5, A22 und A24 wurde anhand der klinischen Untersuchung, sowie der Blut- und Röntgenbefunde eine Herz-Kreislaufinsuffizienz diagnostiziert. Patient A15 eine weibliche Blaustirnamazone mit hochgradiger Ataxie und Nystagmus zeigte im Röntgen ein aktives Ovar, sowie medullär gezeichnete Knochen. Das Serum zeigte schon makroskopisch Anzeichen von Lipämie. Die Triglyzeride im Blut waren bei diesem Vogel stark erhöht. In diesem Fall liegt eine hormonabhängige Störung des Fettstoffwechsels mit nachfolgender Thrombusbildung (Estrogen related stroke) als Ursache für die neurologischen Ausfälle nahe. Eine PaBV Infektion konnte bei diesem Patient nicht nachgewiesen werden. Bei 11 Patienten konnte durch Ausschluss von möglichen Differentialdiagnosen eine Infektion mit PaBV als Ursache für die neurologischen Symptome sehr wahrscheinlich festgestellt werden (9, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 21, 23, 26, 28).

Tabelle 4: Übersicht Untersuchungsergebnisse Gruppe A

(Auflistung aller Untersuchungsergebnisse siehe Anhang 9.4)

* nicht = durchgeführt/fehlender Wert - = negatives Testergebnis

KS1: Klinischer Score Erstuntersuchung

KS2: Klinischer Score Nachuntersuchung

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

GP: Graupapagei (*Psittacus erithacus*)

BSA: Blaustirnamazone (*Amazona aestiva*)

GFK: Goffinikakadu (*Cacatua goffiniana*)

EP: Edelpapagei (*Electus roratus*)

NS: Nymphensittich (*Nymphicus hollandicus*)

HRA: Hellroter Ara (*Ara macao*)

MA: Mülleramazone (*Amazona farinosa*)

HBS: Halsbandsittich (*Psittacula krameri*)

WSA: Weißstirnamazone (*Amazona albifrons*)

Nr.	Art	Alter	Symptome	KS1	PCR1	AKT1	KS2	PCR2	AKT2
A1	EP	2	Unsicheres Fliegen	1	34,97	-	0	-	-
A2	NS	2	Tremor	1	-	-	0	-	-
A3	GP	12	Leichte Ataxie	1	-	-	0	-	-
A4	GP	5	Ataxie	1	-	-	1	-	-
A5	BSA	29	Krampfgeschehen	1	-	160	1	33,4	-
A6	GP	8	Ataxie	2	-	-	*	*	*
A7	GA	>20	Hgr. Ataxie	2	-	-	3	-	2560
A8	GP	8	Zuckungen/Tremor	1	-	-	0	36,3	-
A9	GfK	5	Hgr. Ataxie	3	-	10240	3	36,5	5120
A10	MA	10	Ataxie/Zuckungen	1	-	-	1	-	160
A11	GP	5	Ataxie	2	34,72	2560	3	-	2560
A12	BSA	1	Ataxie/Opisthotonus	3	19,3	20480	2	23,3	20480
A13	BSA	6	Lähmungen	2	14,58	10240	2	14,6	2560
A14	GP	14	Lokale Krämpfe	1	-	-	*	*	*
A15	BSA	17	Nystagmus/Ataxie	3	-	-	*	*	*
A16	BSA	18	Ataxie	2	32,61	320	*	*	*
A17	GP	6	Ataxie/Tremor	2	-	1280	3	-	2560
A18	GP	5	Ataxie/Tremor	2	33,82	2560	*	*	*
A19	EP	12	Ataxie/Lahmheit	1	-	-	1	35,1	-
A20	BSA	13	Kopfschiefhaltung	1	-	-	*	*	*

A21	GP	10	Krampfgeschehen	3	15,6	640	*	*	*
A22	HRA	*	Lokale Krämpfe	3	-	-	*	*	*
A23	EP	10	Krampfgeschehen	3	19,38	1280	*	*	*
A24	GP	6	Krampfgeschehen	3	-	-	*	*	*
A25	GP	11	Krampfgeschehen	2	35,87		*	*	*
A26	HBS	3	Ataxie	2	18,79	40	*	*	*
A27	EP	8	Ataxie	1	-	-	1	-	-
A28	WSA	10	Opisthotonus	1	16,8	160	0	16,8	160

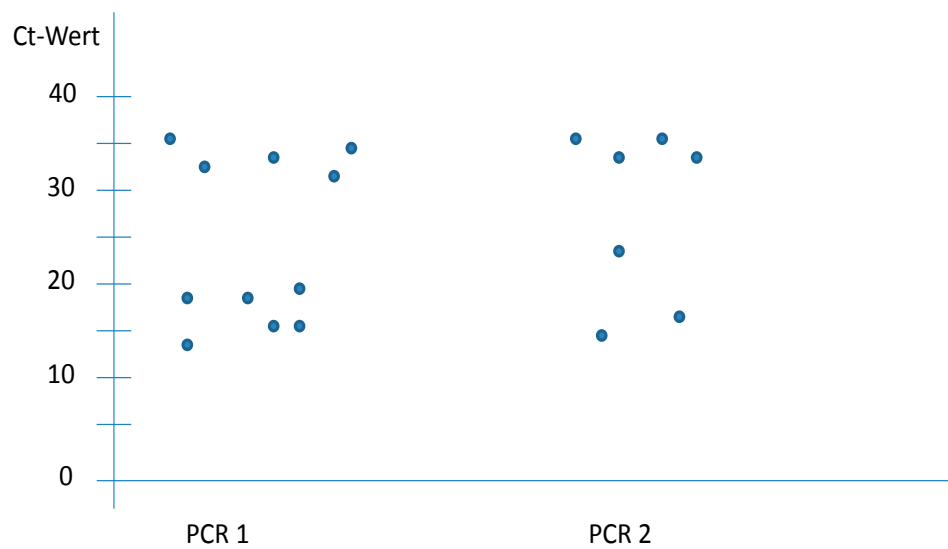


Abbildung 3: Ergebnisse der PCR/Verteilung der Ct-Werte für Gruppe A

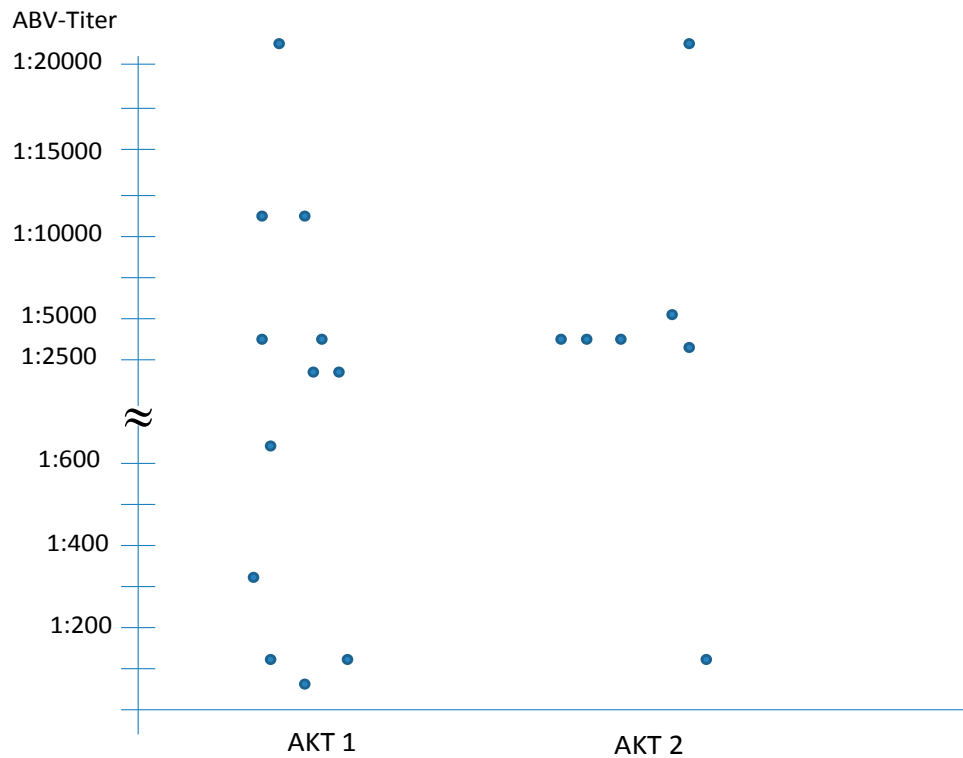


Abbildung 4: Ergebnisse der Serologie Gruppe A/ Höhe der anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter

4.2.2 Übersicht Gruppe B: Federrupfer

In Gruppe B wurden insgesamt 42 Papageien untersucht. Zu einer Nachuntersuchung nach 2-5 Monaten wurden davon 19 Vögel vorgestellt. Zwei der Vögel sind vorher verstorben, ein Graupapagei wurde aufgrund von Automutilation eingeschläfert. Insgesamt waren in der Erst- oder Zweituntersuchung 22/ 42 (52,38%) Vögel in der PCR oder serologisch positiv. Bei 15/42 Vögeln (35,71%) ließ sich mittels PCR in Erst- oder Zweituntersuchung das PaBV Genom nachweisen. Die Ct-Werte lagen zwischen 16,57 und 36,1. Bei 2 Vögeln war die PCR zu beiden Untersuchungszeitpunkten positiv. Ein Antikörpertiter gegen PaBV konnte

bei 9/42 (21,42%) Vögeln nachgewiesen werden. Insgesamt konnten anti-PaBV-spezifische Antikörper bei 9 (21,42%) von 42 untersuchten Vögeln nachgewiesen werden. Die Antikörpertiter bei den Papageien aus der Gruppe der Federrupfer lagen zwischen 1:20 und 1:5120. Bei den Vögeln, die zu zwei Zeitpunkten serologisch untersucht wurden waren insgesamt 4 positiv, davon 3 zu beiden Zeitpunkten. Ein Vogel zeigte erstmals zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung einen messbaren Titer. Von den auf eine PaBV-Infektion positiv getesteten Vögeln in Gruppe B konnte bei 4 Vögeln einen erhöhter Zinkspiegel von $\geq 2400 \text{ ug/l}$, sowie bei einem Vogel (B2 Allfarblori (*Trichoglossus haematodus*)) ein niedriger Antikörpertiter (1:64) gegen das aviäre Polyomavirus nachgewiesen werden. Insgesamt zeigten 10 der untersuchten Vögel aus Gruppe B mit einer nachgewiesenen PaBV-Infektion eine erhöhte Kreatininkinase von $\geq 380 \text{ U/l}$. Weitere regelmäßig vorkommende Abweichungen der Blutchemie konnten nicht beobachtet werden. Bei den Vögeln in Gruppe B, bei denen eine PaBV-Infektion nicht nachgewiesen wurde, wurde ein erhöhter Zinkspiegel von $\geq 2400 \text{ ug/dl}$ bei einem Vogel gemessen. Eine Erhöhung der Kreatininkinase zeigten 11 der PaBV-Infektion negativen Vögel. Der Patient B9 ein weiblichen Edelpapagei (*Eclectus roratus*), wurde negativ auf eine PaBV-Infektion , aber mittels PCR positiv auf das Vorliegen einer Circovirusinfektion getestet. Die parasitologische Kotuntersuchung war bei allen Vögeln in Gruppe B negativ.

Tabelle 5: Übersicht Untersuchungsergebnisse Gruppe

(Auflistung aller Untersuchungsergebnisse siehe Anhang 9.4)

* nicht = durchgeführt/fehlender Wert - = negatives Testergebnis

KS1: Klinischer Score Erstuntersuchung

KS2: Klinischer Score Nachuntersuchung

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

GP: Graupapagei (*Psittacus erithacus*)

TGP: Timneh-Graupapagei (*Psittacus erithacus timneh*)

BSA: Blaustirnamazone (*Amazona aestiva*)

GSA: Gelbscheitelamazone (*Amazona ochrocephala*)

VA: Venezuelaamazone (*Amazona amazonica*)

GWA: Gelbwangenamazone (*Amazona autumnalis lilacina*)

GNA: Gelbnackenamazone (*Amazona auropalliata*)

MKP: Mohrenkopfpapagei (*Poicephalus senegalus*)

OHK: Orangehaubenkakadu (*Cacatua sulphurea citrinocristata*)

SK: Salomonenkakadu (*Cacatua ducorpsi*)

RK: Rosakakadu (*Elophus roseicapilla*)

GKP: Grüner Kongopapagei (*Poicephalus gularis*)

EP: Edelpapagei (*Electus roratus*)

RBA: Rotbugara (*Ara severa*)

GBA: Gelbbrustara (*Ara ararauna*)

Lori: Breitbinden Allfarblori (*Trichoglossus haematodus*)

Nr.	Art	Alter	Symptome	KS1	PCR1	AKT1	KS2	PCR2	AKT2
B1	GP	13	Chronisches Rupfen	1	34,74	-	1	-	160
B2	Lori	15	Chronisches Rupfen	1	34	-	1	35,3	-
B3	GP	20	Rupfen/UFE	2	-	-	1	-	-
B4	RK	3	Federbeißen	2	34,41	-	1	-	-
B5	TGP	20	Chronisches Rupfen	2	-	20	*	*	*
B6	GP	1	Akutes Rupfen	2	-	-	1	-	-
B7	GSA	22	Akutes Federbeißen	2	-	-	*	*	*
B8	GP	2	Federbeißen	1	-	-	1	34,61	-
B9	EP	4	Rupfen	1	-	-	1	-	-
B10	GWA	2	Federbeißen	2	-	-	*	*	*
B11	VA	7	Rupfen	2	-	-	1	-	-
B12	TGP	6	Akutes Rupfen	2	-	20	*	*	*

B13	GP	2	Akutes Rupfen	2	-	-	1	31,78	-
B14	GP	5	Akutes Rupfen	3	-	5120	*	*	*
B15	GNA	10	Akutes Rupfen	2	35,74	-	*	*	*
B16	OHK	*	Rupfen/Automutilation	3	32,32	-	1	-	-
B17	RBA	3	Akutes Rupfen	2	-	-	*	*	*
B18	GP	9	Akutes Rupfen	2	-	-	1	-	-
B19	GP	6	Automutilation	3	-	-	*	*	*
B20	GP	4	Akutes Rupfen	2	-	320	*	*	*
B21	GP	3	Akutes Rupfen	2	33,83	-	*	*	*
B22	GP	14	Akutes Rupfen	2	-	-	*	*	*
B23	GP	6	Federbeißen	2	33,64	-	1	-	-
B24	GP	1	Rupfen	1	-	-	1	-	-
B25	GP	8	Akutes Rupfen	2	32,37	-	*	*	*
B26	GP	3	Rupfen	1	35,91	-	*	*	*
B27	GP	3	Rupfen	1	-	-	*	*	*
B28	GBA	30	Akutes Rupfen	1	-	-	*	*	*
B29	GP	12	Chronisches Rupfen/UFE	2	-	5120	3	-	2560
B30	GP	14	Chronisches Rupfen	1	-	-	*	*	*
B31	GKP	14	Akutes Rupfen	1	34,16	-	*	*	*
B32	SK	3	Automutilation	2	17,78	320	3	19,86	640
B33	GP	1	Rupfen	2	-	5120	2	-	2560
B34	GP	2	Akutes Rupfen	1	-	-	*	*	*
B35	GP	*	Chronisches Rupfen	2	16,57	2560	*	*	*
B36	GP	2	Akutes Rupfen	2	-	-	2	-	-
B37	GP	*	Rupfen/UFE	2	-	-	*	*	*
B38	GP	7	Chronisches Rupfen	1	-	-	1	-	-
B39	MKP	12	Chronisches Rupfen	2	36,1	-	1	-	-
B40	MKP	10	Chronisches Rupfen	2	-	-	*	*	*
B41	GP	2	Federbeißen	2	-	-	*	*	*
B42	RK	*	Chronisches Rupfen	2	-	-	*	*	*

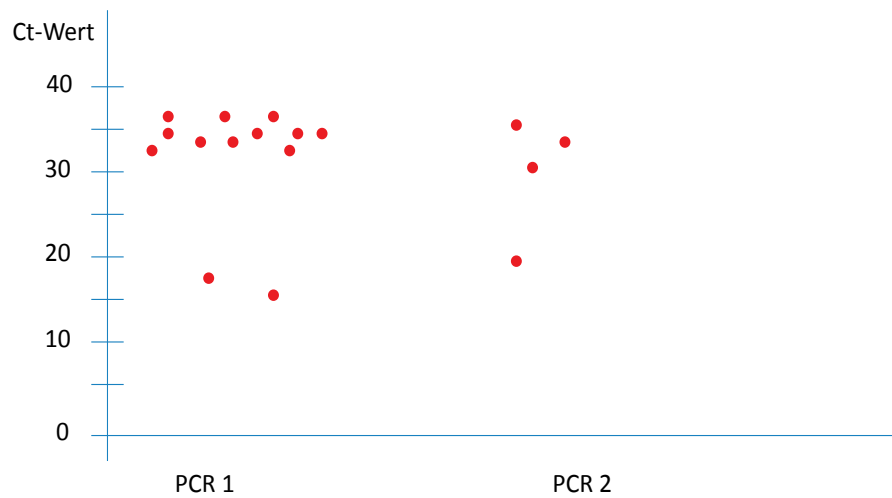


Abbildung 5 : Ergebnisse der PCR/ Verteilung der Ct-Werte für Gruppe B

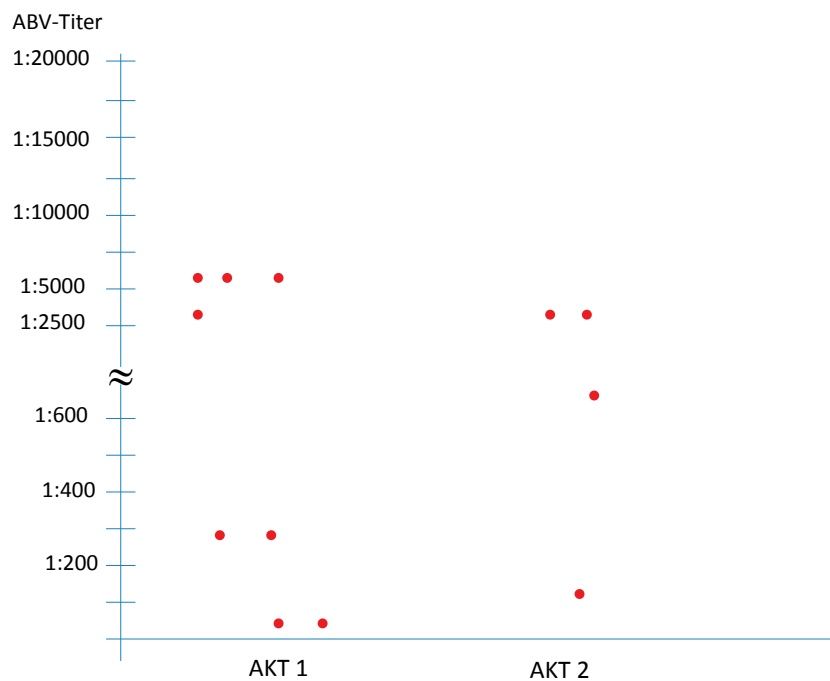


Abbildung 6 : Ergebnisse der Serologie Gruppe B/ Höhe der anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter Gruppe B

4.2.3 Übersicht Gruppe C: Kontrollgruppe

Insgesamt wurden in Gruppe C 56 Papageien untersucht, die zu einer Routineuntersuchung vorgestellt wurden und vor allem im Hinblick auf neurologische Symptome und Federrupfen unauffällig waren. Hier handelte es sich überwiegend um jährliche Routineuntersuchungen, sowie Verlaufskontrollen chronischer und altersbedingter Erkrankungen wie Aspergillose oder Herz-Kreislaufkrankungen. Von den untersuchten Vögeln wurden 11 (19,6%) positiv auf eine PaBV-Infektion in der PCR oder Serologie getestet. Insgesamt konnte bei 7 (12,5%) von 56 Vögeln das virale Genom von PaBV in den Tupferproben nachgewiesen werden. Die Ct-Werte lagen zwischen 31,2 und 36,93. Einen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter zeigten 5 (8,92%) der Vögel. Bei allen serologisch positiven Vögeln in Gruppe C lag der Antikörpertiter bei 1:40. Bei einem Vogel aus Gruppe C konnte eine Infektion mit PaBV mittels PCR und serologisch nachgewiesen werden.

Tabelle 6: Übersicht Untersuchungsergebnisse Gruppe C

(Auflistung aller Untersuchungsergebnisse siehe Anhang 9.4)

* = nicht durchgeführt/fehlender Wert - = negatives Testergebnis

PCR: Ct-Wert der PCR

AKT: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter

GP: Graupapagei (*Psittacus erithacus*)

TGP: Timneh-Graupapagei (*Psittacus erithacus timneh*)

BSA: Blaustirnamazone (*Amazona aestiva*)

SA: Salvins Amazone (*Amazona autumnalis salvini*)¹

DRA: Dunkelroter Ara (*Ara chloroptera*)

GSA: Gelbscheitelamazone (*Amazona ochrocephala*)

VA: Venezuelaamazone (*Amazona amazonica*)

GWA: Gelbwangenamazone (*Amazona autumnalis lilacina*)

GNA: Gelbnackenamazone (*Amazona auropalliata*)

MKP: Mohrenkopfpapagei (*Poicephalus senegalus*)

GFK: Goffinikakadu (*Cacatua goffiniana*)

GHK: Gelbhaubenkakadu (*Cacatua galerita*)

WHK: Weißhaubenkakadu (*Cacatua alba*)
 OHK: Orangehaubenkakadu (*Cacatua sulphurea citrinocristata*)
 SK: Salomonenkakadu (*Cacatua ducorpsi*)
 RK: Rosakakadu (*Elophus roseicapilla*)
 GKP: Grüner Kongopapagei (*Poicephalus gulielmi*)
 EP: Edelpapagei (*Electus roratus*)
 PK: Palmkakadu (*Probosciger atterimus*)
 DGKA: Doppelgelbkopfamazone (*Amazona ochrocephala oratix*)
 NAK: Nacktaugenkakadu (*Cacatua sanguinea*)
 WKP: Weißkopfpapagei (*Pionus senilis*)

Nr.	Art	Alter	PCR	AKT	Grunderkrankung/Vorstellungsgrund
C1	TGP	25	31,2	-	Check
C2	SA	30	33,92	-	Check
C3	GP	20	-	-	Aspergillose
C4	DRA	20	-	-	Herzinsuffizienz
C5	GP	16	-	-	Aspergillose
C6	GSA	>20	-	40	Herzinsuffizienz
C7	GP	12	-	-	Check
C8	GP	>25	-	-	Check
C9	BSA	9	-	-	Aspergillose
C10	VA	17	-	-	Check
C11	GWA	33	-	-	Check
C12	BSA	38	-	-	Check
C13	GP	30	35,14	-	Aspergillose
C14	GNA	2	-	-	Check
C15	GP	10	-	-	Check
C16	MKP	32	-	-	Check, Herzinsuffizienz
C17	GP	*	-	-	Check
C18	BSA	>25	-	-	Check
C19	BSA	50	31,23	-	Arthrose
C20	GP	27	-	-	Check
C21	GK	1	36,93	-	Check
C22	GHK	>35	-	-	Check
C23	RK	11	35,18	-	Check
C24	WKP	15	36,62	40	Check
C25	GWK	5	-	40	Aspergillose
C26	PA	15	-	-	Aspergillose
C27	GHK	30	-	40	Check, Legetätigkeit
C28	GKP	5	-	-	Aspergillose
C29	GP	>5	-	-	Aspergillose
C30	TGP	23	-	-	Check

C31	VA	22	-	-	Check
C32	EP	13	-	-	Check
C33	GP	*	-	-	Check
C34	WHK	4	-	-	Check
C35	GP	2	-	-	Aspergillose
C36	GP	9	-	-	Check
C37	PK	8	-	-	Check
C38	DGKA	43	-	-	Hepatopathie
C39	GWA	21	-	-	Check
C40	EP	12	-	-	Check, Legetätigkeit
C41	WHK	5	-	-	Check
C42	GP	30	-	-	Check
C43	DGKA	20	-	-	Aspergillose
C44	GP	2	-	-	Check
C45	BSA	9	-	-	Check
C46	BSA	13	-	-	Check
C47	GP	16	-	-	Check
C48	GP	7	-	-	Aspergillose
C49	NAK	2	-	-	Check
C50	OHK	*	-	40	Herzinsuffizienz
C51	OHK	*	-	-	Check
C52	TGP	23	-	-	Check
C53	GP	2	-	-	Check
C54	GP	>20	-	-	Aspergillose
C55	GP	2	-	-	Check
C56	GP	12	-	-	Check

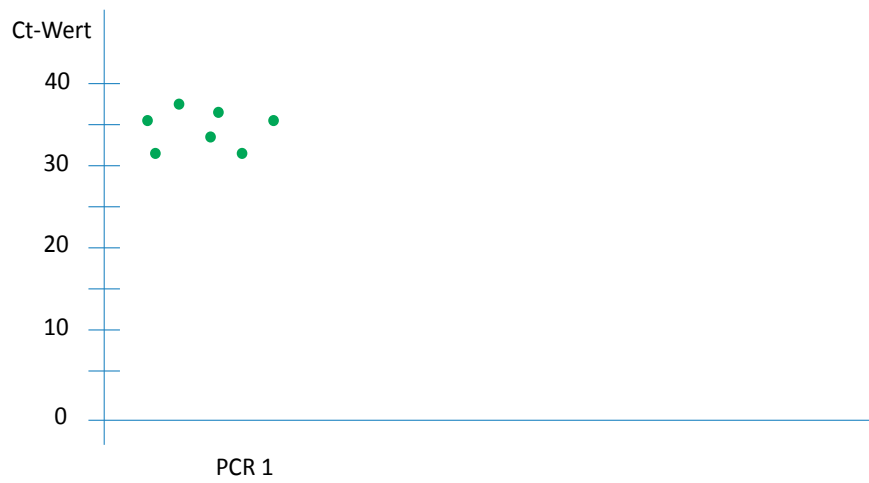


Abbildung 7 : Ergebnisse der PCR/ Verteilung der Ct-Werte für Gruppe C

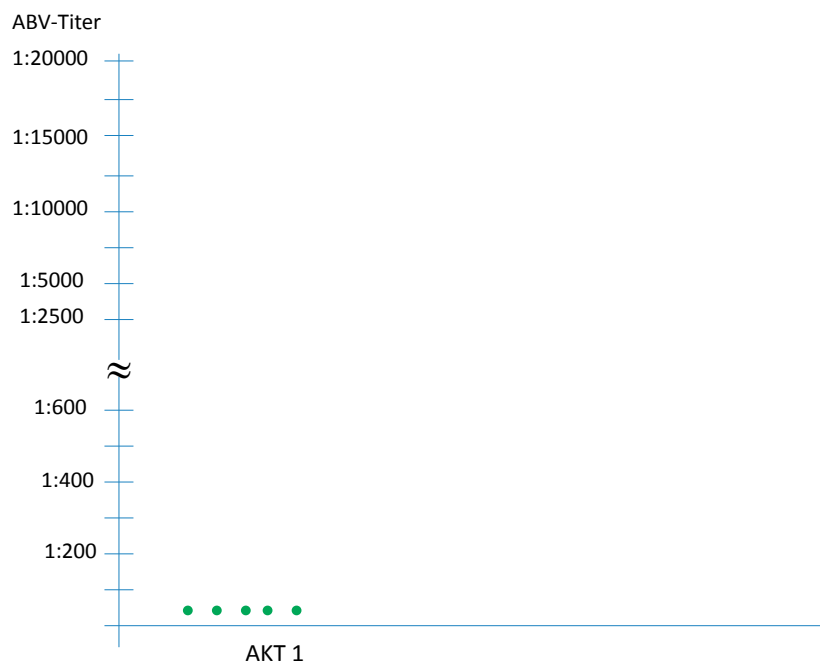


Abbildung 8 : Ergebnisse Serologie Gruppe C/ Höhe der anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter

4.3 Ergebnisse des statistischer Methodenvergleich

Durch die statistische Auswertung soll untersucht werden, ob es Unterschiede in der Ergebnisverteilung zwischen beiden angewandten Nachweismethoden gibt und ob eine der beiden Methoden häufiger positive oder negative Ergebnisse liefert und damit besser als Nachweis geeignet ist.

4.3.1 Test auf Symmetrie für alle Gruppen zusammen

Tabelle 7: Test auf Symmetrie nach Mc Namar für alle Gruppen

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

Untersuchungen	Standardabweichung
PCR1/AKT1	0,38
PCR2/AKT2	1,0

Die Unterschiede bei den Ergebnissen beider Nachweismethoden (PCR/Serologie) für alle Gruppen zusammen sind nicht signifikant, somit kann eine PaBV-Infektion mittels PCR oder Serologie gleich häufig festgestellt werden. Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten unterstreicht damit, dass zur Diagnostik einer PaBV-Infektion immer beide Untersuchungen gemacht werden sollten.

4.3.2 Test auf Symmetrie für die einzelnen Gruppen

Tabelle 8 : Test auf Symmetrie nach Mc Namar für die einzelnen Gruppen

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

Gruppe	Untersuchungen	Standardabweichung
A	PCR1/AKT1	1,0
B	PCR1/AKT1	0,33
C	PCR1/AKT1	0,75
A	PCR2/AKT2	1,0
B	PCR2/AKT2	1,0

Die Unterschiede bei den Ergebnissen beider Nachweismethoden (PCR und Serologie) in den einzelnen Gruppen sind ebenfalls nicht signifikant. Dieses Ergebnis unterstützt die Schlussfolgerung, die sich bereits aus der Untersuchung für alle Gruppen gemeinsam ergeben hat. Um auf eine PaBV-Infektion zu untersuchen, sollten immer PCR und Serologie durchgeführt werden.

4.4 Ergebnisvergleich zwischen den Gruppen

Am häufigsten kann unter Berücksichtigung beider Untersuchungszeitpunkte und beider Untersuchungsmethoden das aviäre Bornavirus mit 64,28 % bei den neurologisch auffälligen Vögeln aus Gruppe A nachgewiesen werden. Bei den Vögeln aus Gruppe B, die aufgrund von Federrupfen in der Praxis vorgestellt wurden, kann bei 52,38% PaBV festgestellt werden und bei den Vögeln aus der Kontrollgruppe bei 19,6%. Diese Ergebnisse sind signifikant unterschiedlich (siehe 4.1.3/ Tabelle 3).

4.4.1 Ergebnisvergleich zwischen den Gruppen für die PCR

Die niedrigsten Ct-Werte und somit die höchste Menge an ausgeschiedenem viralem Genom, kann in den Tupferproben der Vögel aus Gruppe A nachgewiesen werden. Auch bei drei Vögeln aus Gruppe B können niedrige Ct-Werte <20 gemessen werden. Die Ct- Werte der klinisch unauffälligen Vögel aus Gruppe C liegen dagegen alle bei >31.

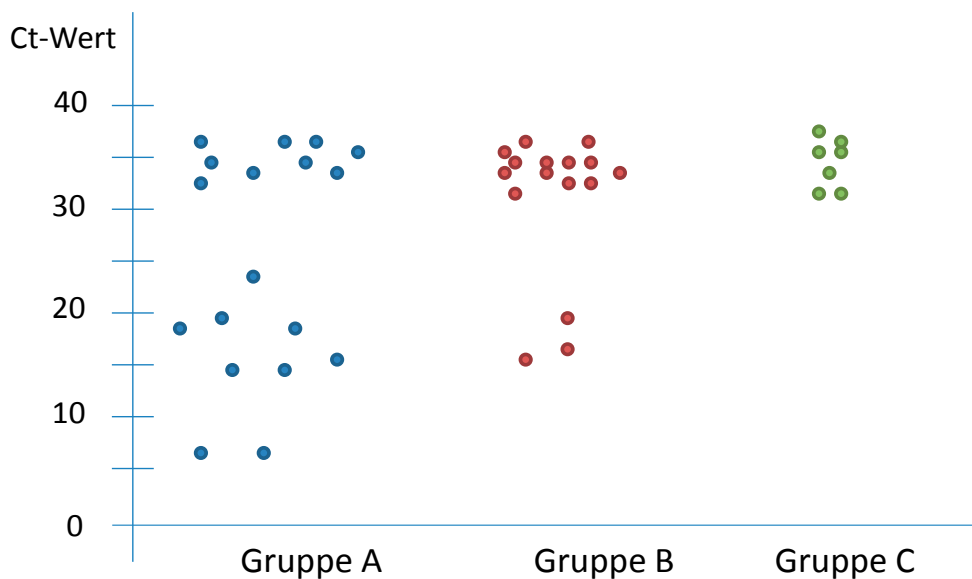


Abbildung 9 : Ergebnisse der PCR für alle Gruppen zu beiden Untersuchungszeitpunkten

4.4.2 Ergebnisvergleich zwischen den Gruppen für die Serologie

Die höchsten Antikörpertiter zeigt mit 1:20480 ein Vogel aus Gruppe A. In dieser Gruppe können bei 50% der Vögel in der Erst- und/oder Zweituntersuchung anti-PaBV-spezifische Antikörper nachgewiesen werden.

In Gruppe B liegt die maximale Titerhöhe bei 1:5120, insgesamt sind 21,42% der Vögel aus Gruppe B serologisch positiv. In Gruppe C sind 8,92% der getesteten Vögel serologisch positiv, die maximale Titerhöhe liegt bei 1:40.

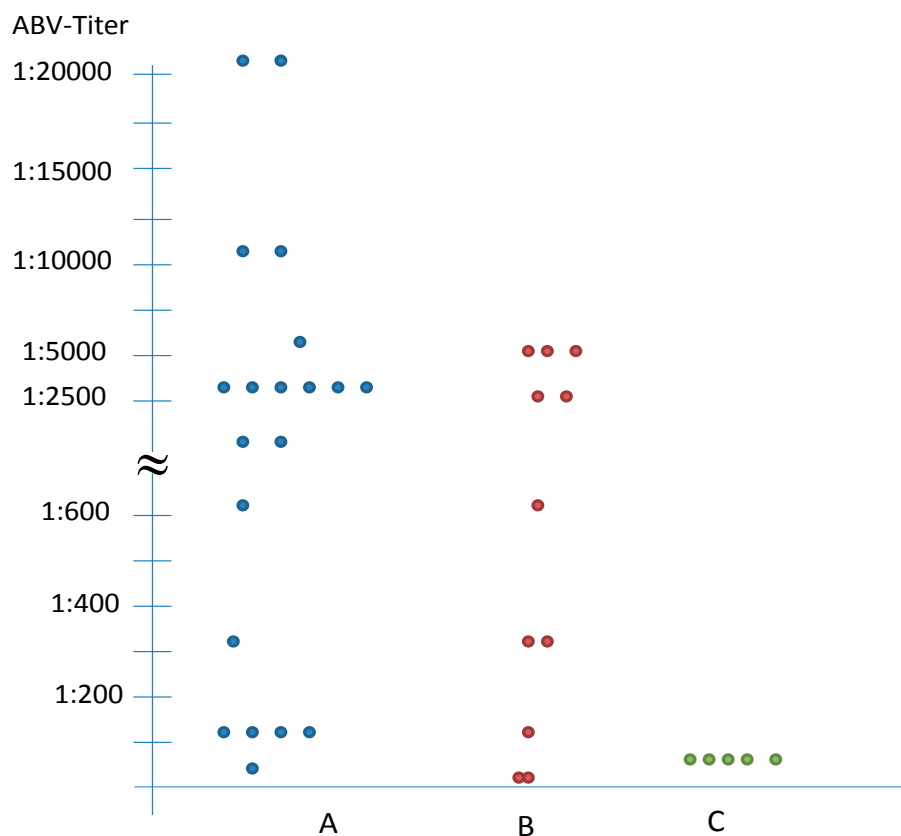


Abbildung 10 : Ergebnisse der Serologie für alle Gruppen

4.5 Korrelationsanalyse

Die Korrelationsanalyse beschreibt den Zusammenhang zwischen Nachweis und Menge des viralen Genoms und Nachweis bzw. Höhe eines anti-PaBV-spezifischen Antikörperspiegels. Sie dient damit der Fragestellung, ob es einen nachweisbaren Zusammenhang zwischen der ausgeschiedenen Virusmenge und Höhe des Antikörpertiters bei PaBV positiven Vögeln gibt.

4.5.1 Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman(r_s) für die Erstuntersuchung in allen Gruppen

Tabelle 9 : Korrelationsanalyse PCR zu Serologie für alle Gruppen

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman

Untersuchungen	r_s	Standardabweichung
PCR1/AKT1	-0,3383	0,0001*

*Es besteht ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen den Ergebnissen von PCR und Serologie bei Berücksichtigung der Ergebnisse aus allen Gruppen zum ersten Untersuchungszeitpunkt. Es ist damit statistisch ein Zusammenhang zwischen niedrigen Ct-Werten und damit hoher Virusausscheidung und hohen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertitern nachweisbar (siehe Abbildung 11).

AKT1 log2

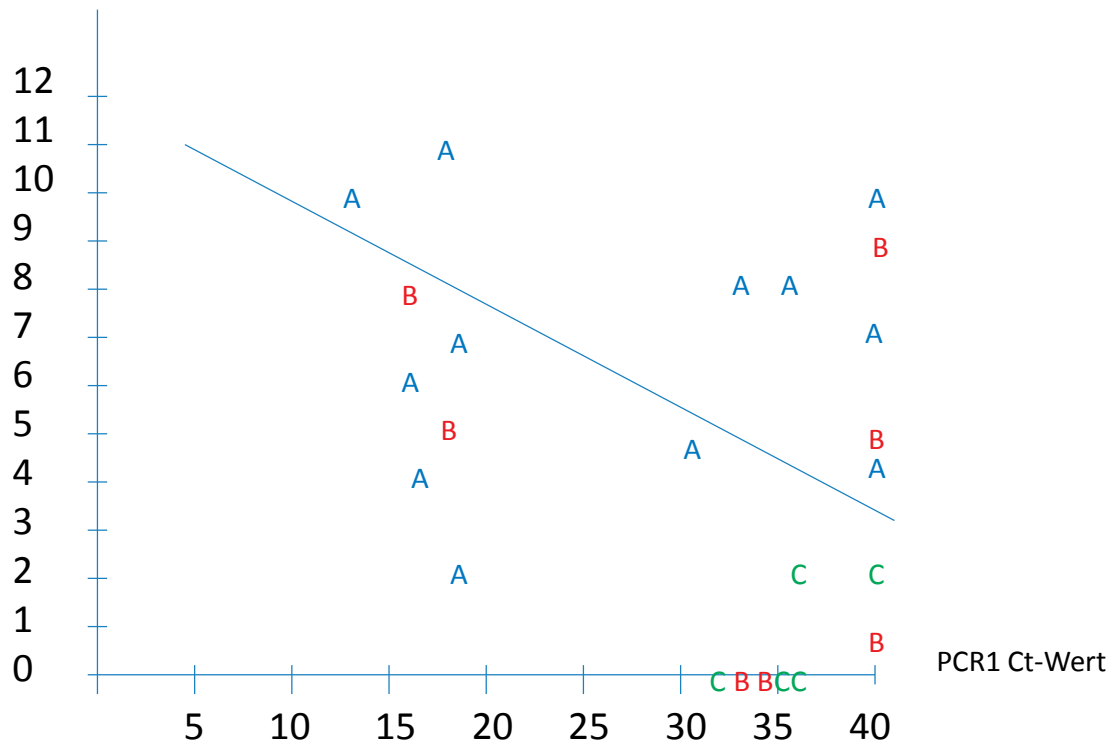


Abbildung 11: Korrelation zwischen den Ergebnissen aus PCR und Serologie

4.5.2 Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s) in den einzelnen Gruppen

Gruppe A: neurologische Patienten

Tabelle 10 : Korrelationsanalyse Gruppe A

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman

Untersuchungen	r_s	Standardabweichung
PCR1/AKT1	-0,6579	0,0001*
PCR2/AKT2	-0,2407	0,3875

* Es besteht ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Höhe der Ergebnisse von Serologie und PCR zum ersten Untersuchungszeitpunkt. Die untersuchten Patienten mit neurologischen Symptomen und nachgewiesener PaBV-Infektion zeigen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen hoher Virusausscheidung und hohem Antikörpertiter.

Gruppe B: Federrupfer

Tabelle 11 : Korrelationsanalyse Gruppe B

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman

Untersuchungen	r_s	Standardabweichung
PCR1/AKT1	-0,0025	0,9877
PCR2/AKT2	-0,0794	0,7467

Gruppe C: Kontrollgruppe

Tabelle 12 : Korrelationsanalyse Gruppe C

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman

Untersuchungen	r_s	Standardabweichung
PCR1/AKT1	-0,0753	0,6748

In der Gruppe der Federrupfer B und in Kontrollgruppe C ist ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen von PCR und Serologie in der Erstuntersuchung statistisch nicht nachweisbar.

Ein Zusammenhang zwischen hoher RNA-Ausscheidung und gleichzeitig hohen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter ist durch die Korrelationsanalyse somit nur für die neurologisch erkrankten Tiere in Gruppe A statistisch eindeutig belegt. Ein Zusammenhang zwischen Virusausscheidung und Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters ist bei den auf PaBV-Infektion positiv getesteten Vögeln in Gruppe B und C dagegen statistisch nicht nachweisbar.

4.6 Vergleich der Untersuchungsmethoden zu beiden

Untersuchungszeitpunkten

Der Methodenvergleich dient der Fragestellung, ob es Unterschiede in der quantitativen Ergebnisverteilung zwischen beiden angewandten Nachweismethoden zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten gibt. Es wird dabei die Fragestellung untersucht, ob es zu einem der beiden Untersuchungszeitpunkte häufiger positive oder negative Testergebnisse gab. Dabei bezieht sich positiv nur auf den PaBV-Nachweis mittels PCR oder Serologie, nicht auf die Höhe der jeweiligen Werte. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten kann in der Ergebnisverteilung zwischen den beiden Nachweismethoden (PCR und Serologie) kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Tabelle 13 : Methodenvergleich zu beiden Untersuchungszeitpunkten

Test auf Symmetrie nach Mc Namar

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

Gruppen	Untersuchungen	Standardabweichung
Gruppe A + Gruppe B	PCR1/PCR2	1,00000
Gruppe A + Gruppe B	AKT1/AKT2	0,62500
Gruppe A	PCR1/PCR2	0,687500
Gruppe A	AKT1/AKT2	1,00000
Gruppe B	PCR1/PCR2	0,453125
Gruppe B	AKT1/AKT2	1,00000

4.7 Korrelationsanalyse zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten

Dabei wird auf einen statistisch nachweisbaren Zusammenhang in der Höhe der Ergebnisse (Zahlenwerte) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten untersucht.

4.7.1 Korrelationsanalyse PCR und Serologie

Gruppe A und Gruppe B:

Tabelle 14 : Korrelationsanalyse zwischen beiden

Untersuchungszeitpunkten Gruppe A und B gemeinsam betrachtet

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman

Untersuchungen	r_s	Standardabweichung
PCR1/PCR2	0,276	0,11000
AKT1/AKT2	0,8191	< 0,0001*

*Es besteht ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Höhe der Antikörpertiter zu beiden Untersuchungszeitpunkten (Ergebnisse Gruppe A und B). Die Höhe der gemessenen Antikörpertiter in Erst- und Zweituntersuchung stehen statistisch belegbar eindeutig in einem Zusammenhang. Ist in der Erstuntersuchung ein hoher PaBV-spezifischer-Antikörpertiter nachgewiesen worden, so ist dieser auch für die Nachuntersuchung zu erwarten. Die Ergebnisse der PCR (Ct-Werte: Menge des ausgeschiedenen Virus) korrelieren dagegen nicht.

Tabelle 15 : Korrelationsanalyse zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten Gruppe A

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman

Untersuchungen	r_s	Standardabweichung
PCR1/PCR2	0,3723	0,1718
AKT1/AKT2	0,7904	0,0005*

*In Gruppe A besteht ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des Antikörpertiters zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Vögel mit nachgewiesenen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertitern in der Erstuntersuchung, waren auch zum zweiten Untersuchungszeitpunkt serologisch positiv.

Die Höhe der Ct-Wert in Erst- und Zweituntersuchung korrelieren in Gruppe A nicht. Eine konstante Ausscheidung viraler RNA ist in dieser Studie statistisch nicht belegbar.

Gruppe B:

Tabelle 16 : Korrelationsanalyse zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten Gruppe B

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman

Untersuchungen	r_s	Standardabweichung
PCR1/PCR2	0,2288	0,3462
AKT1/AKT2	0,8904	<0,00001*

*In Gruppe B besteht ebenfalls ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des Antikörpertiters zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

Die Höhe der Ct-Wert in Erst- und Zweituntersuchung korrelieren in Gruppe B ebenfalls nicht.

4.7.2 Korrelationsanalyse zum Klinikscore

Mittels Korrelationsanalyse werden die Ergebnisse der virologischen Untersuchung auf PaBV-Infektion mit dem klinischen Score und somit mit der Ausprägung der Symptome verglichen und auf mögliche Zusammenhänge untersucht

Gruppe A:

Tabelle 17 : Korrelationsanalyse zum Klinikscore Gruppe A

Kscore1: Klinischer Score Erstuntersuchung

Kscore2: Klinischer Score Nachuntersuchung

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman

Untersuchungen	r_s	Standardabweichung
PCR1/Kscore1	-0,3173	0,0999
PCR2/Kscore2	-0,1130	0,6884
AKT1/Kscore1	0,4690	0,0118
AKT2/Kscore2	0,8418	0,0001*

*In Gruppe A besteht ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Ausprägung klinischer Symptome (Klinikscore) und der Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Das heißt, je höher der anti-PaBV-spezifische Antikörpertiter, umso schwerer ist die klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Es ist dagegen kein statistischer Zusammenhang zur Virusausscheidung nachweisbar.

Gruppe B:

Tabelle 18 : Korrelationsanalyse zum Klinikscore Gruppe B

Kscore1: Klinischer Score Erstuntersuchung

Kscore2: Klinischer Score Nachuntersuchung

PCR1: Ct-Wert der PCR Erstuntersuchung,

PCR2: Ct-Wert der PCR Nachuntersuchung

AKT1: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Erstuntersuchung

AKT2: anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter Nachuntersuchung

r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman

Untersuchungen	r_s	Standardabweichung
PCR1/Kscore1	-0,0612	0,7001
PCR2/Kscore2	-0,1364	0,5775
AKT1/Kscore1	0,2293	0,1441
AKT2/Kscore2	0,7537	0,0002*

*In Gruppe B besteht ebenfalls ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen und der Ausprägung klinischer Symptome (Klinikscore) der Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Ein Zusammenhang zwischen der Virusausscheidung und der Schwere der Symptome ist auch in Gruppe B zu keinem Untersuchungszeitpunkt statistisch nicht nachweisbar.

4.7.3 Korrelationsanalyse zur Änderung des klinischen Score und des Antikörpertiters.

Diese Korrelationsanalyse beschreibt den Zusammenhang zwischen der Änderung der klinischen Symptome (Klinikscore) und den Ergebnissen der Serologie (Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters) zwischen

Erst- und Nachuntersuchung. Es sollte untersucht werden, ob eine Zunahme der Symptome mit einem Anstieg des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters in Zusammenhang steht und dies statistisch nachweisbar ist.

Die Korrelationsanalyse erfolgt nach Differenzbildung.

Diff.AKT = AKT2 - AKT1

Diff.Kscore = Kscore2 - Kscore1

Gruppe A:

Diff.AKT/DiffKscore	$r_s = 0,2829$	$p = 0,3070$
---------------------	----------------	--------------

Gruppe B:

Diff.AKT/DiffKscore	$r_s = 0,0067$	$p = 0,9784$
---------------------	----------------	--------------

Es gibt keine statistisch nachweisbare Korrelation zwischen der Veränderung des Antikörpertiters und der klinischen Symptomatik unter Verwendung des klinischen Score von der Erstuntersuchung zur Nachuntersuchung.

4.7.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der statistischen

Datenauswertung

Die Auswertung der Daten im Hinblick auf Gruppengröße mittels χ^2 -Test und Ergebnisverteilung (Kruskal-Wallis-Test) belegt zum einen, dass die unterschiedlichen Gruppengrößen aussagekräftige Ergebnisse liefern und dies Ergebnisse auf die Einteilung in die jeweiligen Gruppen zurückzuführen sind. Eine Infektion mit PaBV konnte insgesamt mit einer der beiden Testmethoden am häufigsten bei Vögeln mit neurologischen Symptomen nachgewiesen werden, am zweithäufigsten bei rupfenden Vögeln und am wenigsten häufig bei klinisch gesunden Vögeln. Eine zufällige Ergebnisverteilung konnte ausgeschlossen werden. Der

Methodenvergleich (Test auf Symmetrie) zeigt keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen des PaBV-Infektion Nachweise mittels PCR oder Serologie, dies gilt für beide Untersuchungszeitpunkte. Es besteht darüber hinaus ein statistisch belegter Zusammenhang zwischen hoher Virusausscheidung (niedrige Ct-Werte) und hohen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertitern für alle Gruppen zusammen zum ersten Untersuchungszeitpunkt. (Korrelationsanalyse nach Spearman).

Betrachtet man die Gruppen einzeln, bestätigt sich der Zusammenhang zwischen hoher Virusausscheidung und hohen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertitern für die neurologisch auffälligen Vögel zum ersten Untersuchungszeitpunkt. Eine statistisch belegbare Korrelation der Ergebnisse von PCR und Serologie ist bei den Rupfern der Gruppe B und den klinisch gesunden Kontrolltieren aus Gruppe C dagegen nicht nachweisbar. Die Höhe der nachgewiesenen anti-PaBV-spezifischen Antikörpern korreliert zu beiden Untersuchungszeitpunkten bei PaBV positiven Tieren der Gruppen A und B. Zeigt ein Tier in der Erstuntersuchung einen hohen Titer, so ist dieser auch für die Nachuntersuchung zu erwarten. Eine Korrelation der Menge an ausgeschiedener viraler RNA zum Zeitpunkt der Erst- und Zweituntersuchung konnte dagegen nicht festgestellt werden. Die Korrelationsanalyse zum Klinikscore zeigt für beide Gruppen klinisch erkrankter Tiere (A und B) einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der jeweiligen klinischen Symptome und der Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters. Ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Symptome und der Menge der ausgeschiedenen viralen RNA ist dagegen statistisch nicht nachweisbar.

5. DISKUSSION

5.1 Ergebnissüberblick

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung eines Zusammenhangs einer natürlichen PaBV-Infektion mit neurologischen Symptomen oder Verhaltensänderungen, unter Praxisbedingungen. Hierbei soll vor allem die Serologie und die molekularbiologische Untersuchung für die intra-vitam-Diagnostik genutzt werden. Eine Nachuntersuchung nach 2-5 Monaten, soll Aufschluss darüber geben, in wie weit sich Virusausscheidung und Antikörpertiter im Rahmen einer solchen natürlichen Infektion verändern und ob ein Zusammenhang mit der Ausprägung der klinischen Symptomatik deutlich wird. Da die Untersuchungen unter Praxisbedingungen durchgeführt wurden, entsteht zusätzlich ein repräsentativer Eindruck davon, wie weit verbreitet eine Infektion mit dem aviären Bornavirus in dem Patientengut einer Ziervogelpraxis in Deutschland tatsächlich ist. Die Durchführung der Studie im Praxisalltag, brachte allerdings auch Nachteile, so konnten aufgrund fehlender Besitzer Compliance nicht alle Vögel an zwei Zeitpunkten untersucht werden. Die Besitzer mussten sich bereit erklären, einen Anamnesebogen auszufüllen und die Vögel zu einer Nachuntersuchung wieder in der Praxis vorzustellen. Der damit verbundene Zeit- und Kostenaufwand führte dazu, dass trotz regelmäßiger telefonischer Nachfrage, nicht alle in die Studie aufgenommenen Patienten wieder vorgestellt wurden. Insbesondere dann, wenn sich die Symptome in der Zwischenzeit deutlich gebessert hatten oder der erste Test auf die PaBV-Infektion negativ war, waren einige Patientenbesitzer nicht zu einer weiteren Mitarbeit zu motivieren. Bei einigen Vögeln sind zudem das genaue Alter, sowie die Herkunft unbekannt. Die fehlenden Werte wurden in der statistischen Auswertung der Daten berücksichtigt. Insgesamt konnte bei 51/126 (40,5%) der untersuchten Papageien aller Gruppen zu einem der beiden Untersuchungszeitpunkte eine PaBV-Infektion mit einer der beiden Testmethoden nachgewiesen werden. Wird

nur die Erstuntersuchung berücksichtigt, die bei allen 126 Vögeln durchgeführt wurde, so waren 44/126 (35%) Tiere positiv in der PCR und/oder Serologie. Betrachtet man das Ergebnis aller 126 Tiere zusammen, so gibt es in der Literatur keine Vergleichszahlen. Bei vorangegangenen Reihenuntersuchungen handelte es sich meist um Tiere aus einem Bestand (LIERZ 2009) oder um klinisch unauffällige Tiere bzw. Tiere mit PDD Symptomen (HEFFELS-REDMANN et al., 2012), die zudem meist nur einmal auf PaBV getestet wurden. Eine Einteilung nach Symptomen und vor allem der Ausschluss aller Papageien mit PDD Verdacht fehlte in diesen Studien jedoch. Am häufigsten konnte insgesamt (Erst- und Zweituntersuchung) eine PaBV-Infektion eindeutig bei Papageien nachgewiesen werden, die aufgrund neurologischer Symptome in der Praxis vorgestellt wurden (18/28 Tiere / 64,28%), gefolgt von 22/42 (52,38%) der Vögel mit Rupferproblematik und 11/56 (19,6%) der klinisch unauffälligen Kontrolltiere. Die statistische Auswertung der Daten zeigt, dass der Unterschied in der Ergebnisverteilung zwischen den Gruppen signifikant ist. Damit ist belegt, dass sich die unterschiedlichen Ergebnisse in den einzelnen Gruppen nicht zufällig ergeben haben. Somit ergibt sich eine eindeutige Aussagekraft der Ergebnisse für die Gruppen nach jeweiliger Einteilung aufgrund der Symptome (siehe 4.1.3). Bei Vögeln mit neurologischen Symptomen (Gruppe A) konnten ausser der höchsten Gesamtzahl der PaBV-positiven Tiere, die höchsten anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter und die niedrigsten Ct-Werte und damit die höchste Virusausscheidung nachgewiesen werden.

In der Gruppe der Vögel, die wegen Rupfen oder Automutilation vorgestellt wurden (Gruppe B), konnte insgesamt bei 22/42 (52,38%) bzw. in der Erstuntersuchung bei 19/42 (45,2%) Vögeln eine PaBV-Infektion mittels PCR oder Serologie nachgewiesen werden. Ähnliche Ergebnisse liefert eine Studie von ZANTOP (2010), in der auffiel, dass unter Vögeln die zum Routinecheck vorgestellt wurden und positiv auf PaBV getestet wurden auffallend viele Rupfer waren. Hier lag der Anteil der PaBV-positiven Vögel mit Rupferproblematik bei 76%. Auch bei den

Kontrolltieren (Gruppe C), die aus Einzelhaltung oder Kleinbeständen stammen und keinerlei Symptome in Hinblick auf eine mögliche PaBV-Infektion zeigten, konnten virale RNA und anti-PaBV-spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Insgesamt waren bei den Kontrolltieren 11/56 (19,6%) in PCR oder Serologie positiv. Dieses Ergebnis deckt sich in etwa mit Ergebnissen von HEFFELS-REDMANN et al. (2011) die bei der Untersuchung von 1442 lebenden und 73 toten Papageien aus verschiedenen europäischen Ländern eine PaBV Prävalenz von 22,8% nachwiesen.

5.2 Betrachtung der klinisch auffälligen Tiere (Gruppe A+B)

Die Ergebnisse der Untersuchung in Gruppe A, zeigen, dass nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen, eine PaBV-Infektion als auslösende Ursache für die neurologischen Symptome bei 11 der 28 vorgestellten Patienten sehr wahrscheinlich ist. Das Auftreten neurologischer Symptome im Rahmen einer PDD, ohne die klassischen gastrointestinalen Symptome wurde in der Literatur schon vor der Entdeckung des aviären Bornavirus als auslösende Ursache für PDD beschrieben (BERHANE et al., 2001) und nach der Entdeckung von PaBV in Infektionsversuchen bestätigt (PIEPENBRING et al., 2012; GRAY et al., 2010; PAYNE et al., 2011; GANCZ et al., 2009; MIRHOSSEINI et al., 2011). PIEPENBRING et al. (2012) beschreibt, dass im Rahmen eines Infektionsversuches mit 18 Nymphensittichen, zwei der experimentell infizierten Tiere ausschließlich neurologische Symptome entwickelten. Die Symptome der hier untersuchten neurologisch auffälligen Patienten reichten von leichtem Tremor und gelegentlich auftretender Ataxie bis zu hochgradigen neurologischen Ausfällen und Krämpfen. Keiner der Patienten in Gruppe A entwickelte im Verlauf der Studie gastrointestinale Symptome. Studien zeigen, dass aviäre Bornaviren nicht ausschließlich neurotrop sind, wie für das klassische BoDV beim Säuger beschrieben, sondern in vielen Organen und Geweben nicht neuronalen Ursprungs nachgewiesen werden können (RINDER et al., 2009; PIEPENBRING et al., 2016). ENDERLEIN et al. (2009) konnten PaBV in verschiedenen

Gewebeproben nachweisen, fanden die höchste Viruskonzentration jedoch in Gehirn und Retina. Möglicherweise kommt es bei einer hohen Viruskonzentration im zentralen Nervengewebe zur Enzephalitis und so zu Ausbildung neurologischer Symptomen während die peripheren Nerven des Verdauungstrakts (noch) nicht von der Infektion betroffen sind. Dies wurde das alleinige Auftreten neurologischer Symptome erklären.

Die Patienten der Gruppe A zeigten mit Abstand die höchsten anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter und die niedrigsten Ct-Werte. Die Patienten A12 und A 13 sind dabei besonders hervor zu heben, beides sind Blaustirnamazonen (*Amazona aestiva*) die eine ausgeprägte Ataxie und Opisthonus zeigten. Diese Vögel wurden im Verlauf insgesamt dreimal auf eine PaBV-Infektion getestet und zeigten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten positive Ergebnisse in der PCR und der Serologie. Bei Patient A12 lag der kleinste gemessene Ct-Wert bei der dritten Untersuchung bei 15,96. Die Antikörpertiter lagen bei den ersten beiden Tests bei 1:20480 und bei der dritten Untersuchung bei 1:2560. Die klinischen Symptome besserten sich im Verlauf unter Therapie mit Celecoxib. Ähnliche Ergebnisse lieferten die Untersuchung auf PaBV-Infektion bei Patient A 13, der anti-PaBV-spezifische Antikörperspiegel schwankte zwischen 1:10240 und 1:2560. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von HEFFELS-REDMANN et al. (2012), die den Verlauf von natürlichen PaBV Infektionen untersucht haben und zu dem Schluss kommen, dass gleichzeitige hohe Virusausscheidung und hohe Antikörpertiter in der regelmäßig auch zum Auftreten klinischer Symptome führen. Diese Ergebnisse werden zudem durch Betrachtung des Klinikscores und die statistische Auswertung in dieser Studie bestätigt.

Für viele Patienten der Gruppe A ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der PCR und der Serologie und der Ausprägung der klinischen Symptome erkennbar. Hier zeigten die Tiere mit den stärksten neurologischen Symptomen (Klinikscore 3) bzw. Verhaltensstörung (Klinikscore 3) die höchste Ausscheidung viraler RNA und die höchsten anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter.

Der Zusammenhang zwischen der Ausprägung der klinischen Symptome und der Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters ist für die neurologisch erkrankten Vögel zudem statistisch belegbar. In Gruppe A besteht ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Ausprägung klinischer Symptome (Klinikscore) und der Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Das heißt, je höher der anti-PaBV-spezifische Antikörpertiter ist, umso schwerer ist die klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (siehe 4.7.2).

In Gruppe B, in der die Patienten aufgrund von Federrupfen in der Praxis vorgestellt wurden, konnte insgesamt bei 52,38% bzw bei 50% in der Erstuntersuchung eine Infektion mit PaBV mittels PCR und/oder Serologie nachgewiesen werden. Damit mehr als doppelt so häufig, wie in der Kontrollgruppe. Ähnliche Ergebnisse fand auch ZANTOP (2010) der Papageien, die zum Jahrescheck in der Praxis vorgestellt wurden auf PaBV untersuchte. Ihm fiel auf, dass unter den positiv getesteten Papageien viele Rupfer waren. Insgesamt konnte er bei 76% der vorgestellten Papageien mit Rupferproblematik eine PaBV-Infektion nachweisen.

HORIE et al. (2010) wiesen eine PaBV-Infektion bei einem Edelpapagei (*Electus roratus*) mit Federrupfen nach, der in Hinblick auf eine PDD klinisch unauffällig war. Hier handelt es sich allerdings um einen Einzelfall, es kann nicht sicher bewiesen werden, dass es nicht eine andere auslösende Ursache für der Federrupfen gab. Im Rahmen von Infektionsversuchen konnte das virale Genom von PaBV regelmäßig in der befiederten Haut von infizierten und erkrankten Vögeln nachgewiesen werden (PIEPENBRING et al., 2012). LÖFFLER et al. (2012) wiesen PaBV in Federscheidenepithel und Federpulpa nach. Denkbar wäre die Entstehung eines neuropathischen Juckreizes durch Schädigungen von Nervenbahnen in der Haut und im Bereich der Federfollikel, der das Federrupfen bei diesen Vögeln auslöst. Da das Federrupfen häufig ein multifaktorielles Geschehen ist, das abgesehen von organischen

Erkrankung häufig eine psychische Komponente beinhaltet, ist es schwierig bei diesen Patienten eine eindeutige Diagnose zu stellen. Denkbar wäre jedoch auch, dass das Rupfen bei PaBV-infizierten Vögeln Ausdruck von abnormen Verhalten ist, wie es für die frühe Phase einer BoDV-Infektion beim Säuger beschrieben ist. Pferde, Schafe und Katzen zeigen im Rahmen einer natürlichen BoDV-Infektion Verhaltensänderungen, sie werden schreckhaft, ängstlich oder hyperaktiv (LUNDGREN et al., 1997; LUDWIG & BODE 2000).

Verhaltensveränderungen wie Hyperaktivität gefolgt von Somnolenz und Apathie zeigten sich auch bei experimentell mit BoDV infizierten Ratten und Mäusen (NARAYAN et al., 1983; ROTT et al., 1988).

Da in der Rupfergruppe auffallend viele Vögel zumindest das virale Genom ausscheiden, kann eine Beteiligung einer PaBV-Infektion an der Entstehung der Rupferproblematik nicht ausgeschlossen werden. Ein Zusammenhang zwischen der Menge an ausgeschiedener viraler RNA und der Ausprägung des Federrupfens war in Gruppe B statistisch jedoch nicht nachweisbar. Bei Vögeln der Gruppe B mit nachgewiesener PaBV-Infektion war jedoch ein Zusammenhang zwischen den klinischen Symptomen (Klinischer Score) und der Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung auffällig und statistisch belegbar (siehe 4.7.2). Bei den Patienten B29 und B32 liegt die Infektion mit PaBV nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen jedoch als Ursache für die Ausprägung der Rupferproblematik/Automutilation nahe. Insgesamt scheint es eine Reihe von Patienten zu geben, deren Rupferproblematik nicht auf PaBV zurückzuführen ist. Dies scheint bei den neurologischen Patienten anders zu sein. Insgesamt zeigt diese Studie aber erstmalig dass es deutliche Hinweise gibt, dass bei einzelnen Tieren PaBV an der Rupferproblematik beteiligt ist.

5.3 Korrelation zwischen Virusausscheidung, Antikörpertiter und Ausprägung klinischer Symptome

Die Ergebnisse aus Gruppe A und B im Hinblick auf die Höhe der anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiter und die Schwere der jeweiligen klinischen Symptome zeigen, dass die nachgewiesenen anti-PaBV-spezifischen Antikörper, wie auch für das BoDV beim Säuger beschrieben (NARAYAN et al., 1983), nicht gegen den Ausbruch der Erkrankung schützen. Von HEFFELS-REDMANN et al. (2012) untersuchte Papageien verschiedener Arten zeigten Virusausscheidung und Serokonversion, mit teilweise sehr hohen Antikörpertitern. Die meisten dieser Vögel entwickelten die klinischen Symptome einer PDD und verstarben teilweise (HEFFELS-REDMANN et al., 2012). Alle von PIEPENBRING et al. (2012) experimentell infizierten Nymphensittiche zeigten im Verlauf der Infektion stetig steigende anti-PaBV-spezifische Antikörpertiter, die den Ausbruch der klinischen Erkrankung nicht beeinflussten. Ähnliche Ergebnisse beschreibt auch PAYNE et al. (2011) nach experimenteller Infektion mit PaBV bei Nymphensittichen. Auch wenn bei klinisch unauffälligen Vögeln eine PaBV-Infektion regelmäßig nachgewiesen werden kann, scheint die Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters und die Menge des ausgeschiedenen viralen Genoms ein Hinweis auf eine akute Erkrankung zu sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen diese Erkenntnisse. Die Korrelationsanalyse zeigt einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der PCR (Höhe des Ct-Wert) und Serologie (Höhe des Antikörpertiters) für alle Gruppen zusammen zum ersten Untersuchungszeitpunkt ($p=0,0001$) sowie für Patienten der Gruppe A ($p=0,0001$) zum ersten Untersuchungszeitpunkt. Bei diesen Untersuchung stehen niedrige Ct-Werte (große Menge an viralem Genom in der Probe) und hohe Antikörpertiter auch statistisch nachweisbar in direktem Zusammenhang (siehe 4.5.1/ Abbildung 11). Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig belegt. Legt man für die Ausprägung der klinischen Symptome der Patienten mit neurologischen Symptomen den klinischen Score an und vergleicht

dessen Wert mit den Ergebnissen der PaBV Untersuchungen, lässt sich ein statistischer Zusammenhang zwischen dem klinischen Score und der Höhe des Antikörpertiters zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung für Gruppe A ($p=0,00001$) und Gruppe B ($p=0,0002$) nachweisen. Das heißt, hier lässt sich statistisch belegen, dass Vögel mit ausgeprägten neurologischen Symptomen bzw. starkem Rupfen auch hohe Antikörpertiter zeigen. Die Ergebnisse der anderen Untersuchungen korrelieren dagegen nicht nachweisbar mit dem jeweiligen klinischen Score, auch wenn sich bei Einzeltieren ein klinischer Zusammenhang erkennen lässt. Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Ausprägung klinischer Symptome, hier die der PDD, und Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters beschreibt VILLANUEVA et al. (2009). Es wurden insgesamt 117 Papageien auf anti-PaBV-spezifische Antikörper untersucht. Bei 30 Vögeln wurde zuvor klinisch und histologisch eine PDD bestätigt, während die anderen 87 Vögel klinisch gesund waren. Von den an PDD erkrankten Vögeln zeigten 27/30 (90%) anti-PaBV-spezifische Antikörper. Bei den klinisch gesunden Tieren konnten anti-PaBV-Antikörper dagegen nur bei 14/87 (16%) nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse verschiedener Autoren (HEFFEL-REDMANN et al., 2012; PIEPENBRING et al., 2016) und dieser Studie geben Hinweise darauf, dass es beim Ausbruch der Erkrankung zur Bildung von Antikörpern kommt, die im Verlauf ansteigen und so eine Einschätzung der Dauer bzw. Schwere der Erkrankung bei einzelnen Patienten durch Betrachtung der Höhe und eines eventuellen Anstieges des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters möglich ist. In der vorliegende Studie konnte ein Anstieg der anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters zwar nur bei einzelnen Tieren nachgewiesen werden, aber statistisch ist die Korrelation der Höhe der Antikörpertiter zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten für die neurologischen Patienten ($p=0,0005$) und die Vögel mit Rupferproblematik ($p<0,00001$) belegt (siehe 4.7.1).

5.4 Betrachtung der Ergebnisse in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe konnte auch bei klinisch gesunden Papageien eine PaBV-Infektion mittels PCR oder Serologie nachgewiesen werden. Die Menge an ausgeschiedenem Virus war, wie durch die Höhe der Ct-Werte deutlich wird, eher gering. Die Ct- Werte in Gruppe C lagen zwischen 31,2-36,93 und damit alle im oberen Bereich, nahe der Nachweisgrenze. Es konnte bei insgesamt 5 von 56 Vögeln ein niedriger Antikörpertiter von 1:40 nachgewiesen werden. Insgesamt waren in der Kontrollgruppe 19,6% positiv mit einer der beiden Nachweismethoden. Dieses Ergebnis korreliert mit dem von HEFFELS-REDMANN et al. (2011), die in einer Feldstudie 1379 Papageien ohne klinische Anzeichen einer PDD auf eine PaBV-Infektion untersuchte. Von den getesteten Vögeln waren 18,6% in PCR oder Serologie positiv. In einer Studie aus den USA wurden 100 Vögel im Rahmen eines jährlichen Check-ups auf PaBV untersucht. Von 100 Vögeln waren 64(64%) positiv, 36 (56,25%) von den positiven Vögeln waren klinisch völlig gesund und zeigten keine abweichenden Laborbefunde (ZANTOP 2010).

Da die Vögel in der Kontrollgruppe nur zu einem Zeitpunkt auf PaBV untersucht wurden, bleibt jedoch fraglich ob eventuell darunter weitere PaBV-Träger sind, die zum Zeitpunkt der Untersuchung kein virales Genom ausgeschieden haben. Allerdings war der überwiegende Teil der Vögel in dieser Gruppe Einzeltiere oder wurde in stabilen Kleinbeständen, ohne Kontakt zu anderen Papageienvögeln gehalten. Die in Gruppe C positiv auf eine PaBV-Infektion getesteten Papageien waren im Durchschnitt 21 Jahre alt. Bei einigen noch älteren Tieren ist bekannt, dass sie als Jungtiere aus dem Herkunftsland importiert wurden. Es ist aus anderen Untersuchungen bekannt, dass augenscheinlich gesunde Papageien über einen langen Zeitraum PaBV Träger sein können (DE KLOET et al., 2009; LIERZ et al., 2009; HOPPES et al., 2013), außerdem konnten PaBV-Infektionen bei wildlebenden Papageien Ursprungsländern (Brasilien) nachgewiesen werden (ENCINAS-NAGEL et al., 2014).

5.5 Methodenvergleich PaBV-Nachweis

Bei den im Rahmen dieser Studie positiv getesteten Vögeln gelang der Virusnachweis oft nur in einem der beiden Testmethoden. In der Gruppe mit neurologisch auffälligen Vögeln (A) waren 10 (35,7%) von 28 Vögeln gleichzeitig in PCR und Serologie positiv, davon 3 (10,7%) zu beiden Untersuchungszeitpunkten. In der Rupfergruppe (B) waren nur zwei Vögel (4,76%) von 42 Vögeln gleichzeitig in PCR und Serologie positiv, dieser zeigte ein positives Testergebnis zu beiden Untersuchungszeitpunkten. In der Kontrollgruppe konnte ebenfalls nur bei einem Vogel (1,8%) von 56 getesteten, virale RNA mittels PCR und ein anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter nachgewiesen werden. Vorangegangene Untersuchungen haben gezeigt, dass bei natürlich PaBV infizierten Vögeln häufig PCR und Serologie nicht gleichzeitig positive Ergebnisse liefern (HEFFELS-REDMANN et al., 2011; LIERZ et al., 2009; ENDERLEIN et al., 2011; RUBBENTROTH et al., 2013), im Gegensatz zu experimentellen Infektionen, im Rahmen derer alle infizierten Vögel im Verlauf der Infektion PaBV RNA ausschieden und anti-PaBV-spezifische Antikörper bildeten (PIEPENBRING et al., 2012). Dies könnte darin begründet sein, dass trotz Nachweis von PaBV im Verdauungstrakt (RINDER et al., 2009) und Harn- und Geschlechtsorganen (HEATLY et al., 2012) die virale RNA nicht regelmäßig ausgeschieden (RAGHAV et al., 2010; VILLANUEVA et al., 2010; PAYNE et al., 2011) und so nicht mittels Tupfer aus Kropf und Kloake nachgewiesen werden kann. RAGHAV et al. (2010) zeigten, dass PaBV-infizierte Papageien das Virus im Durchschnitt nur an 3 von 5 Tagen ausscheiden. Weitere Studien belegen, dass anti-PaBV-spezifische Antikörper im Serum bei erkrankten, aber auch bei klinisch gesunden Papageien nachgewiesen werden können (DE KLOET et al., 2009; HERZOG et al., 2010; VILLANUEVA et al., 2010; RINDER et al., 2011; HEFFELS-REDMANN et al., 2012). Wiederum bilden aber nicht alle Vögel die PaBV-RNA ausscheiden auch anti-PaBV-spezifische Antikörper (HERZOG et al., 2010). KERSKI et al. (2012) beschreiben zudem, dass die Höhe der anti-PaBV-spezifischen Serumantikörper bei infizierten

Papageien stark variieren kann. Dies deckt sich mit den vorliegenden Ergebnissen, hier können zum Teil hohe Antikörpertiter bei gleichzeitig negativer PCR gefunden werden (siehe Patienten: A9, A17, B14, B29, B33). Bei der serologischen Untersuchung konnten ebenfalls Unterschiede zu beiden Untersuchungszeitpunkten festgestellt werden. In Gruppe A konnten bei 2 Vögeln erst zum zweiten Untersuchungszeitpunkt anti-PaBV-spezifische Antikörper nachgewiesen werden, sie bildeten also erst im Verlauf der Infektion anti-PaBV-spezifische Antikörper. Eine etwa 30 Jahre alte Blaustirnamazone (A5) zeigte bei der Erstuntersuchung einen Antikörpertiter von 1:160, in der Nachuntersuchung konnten jedoch keine anti-PaBV-spezifischen Antikörper mehr nachgewiesen werden, dafür aber erstmals virales Genom mittels PCR.

In Gruppe B konnte bei einem Vogel erst zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ein anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter nachgewiesen werden, jedoch nicht bei der Erstuntersuchung. Versuche haben gezeigt, dass es nach experimenteller Infektion von Nymphensittichen bereits nach etwa einer Woche zur Bildung von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern kommen kann (PIEPENBRING et al., 2012; LIERZ et al., 2012). Möglicherweise spielt der Infektionsweg eine Rolle beim Verlauf der Erkrankung. PIEPENBRING et al. (2012) konnten bei den intrazerebral infizierten Nymphensittichen deutlich früher Virusausscheidung und anti-PaBV-spezifische Antikörper nachweisen, als bei den intravenös infizierten Tieren. Der nicht infizierte Kontrollvogel (Sentinel bird), der über die Dauer der Studie mit den experimentell infizierten Vögeln zusammen gehalten wurde und sich auf natürlichen Weg infiziert haben muß, zeigte Ausscheidung von PaBV RNA, aber keine Antikörperbildung. Eine weitere Erklärung für die späte Bildung von Antikörpern, könnten die Strategien des Virus sein, sich vor der Immunantwort der Wirtszelle zu schützen. Untersuchungen haben ergeben, dass aviäre Bornaviren, dazu ähnlich Mechanismen benutzen wie für das BoDV der Säuger beschrieben (REUTER et al., 2010). Unklar bleibt weiter, wann es nach einer Infektion mit PaBV zu einem

Ausbruch der Erkrankung und damit verbundenen Symptomen kommt. Ein großer Teil der hier untersuchten und PaBV infizierter Papageien aus Privathaushalten ist schon viele Jahre im Besitz der Halter und hatte keinen Kontakt zu fremden Artgenossen. Bei diesen Tieren muss eine Ansteckung demnach schon vor längerer Zeit stattgefunden haben. Wie auch für das BoDV der Säugetiere nachgewiesen (ROTT et al., 1988), scheint auch bei PaBV ein immunpathologischer Mechanismus eine Rolle bei der Pathogenese zu spielen (PAYNE et al., 2011; ROSSI et al., 2008; REUTER et al., 2010). Demnach könnte also eine andere Erkrankung oder Stress auch nach vielen Jahren bei latent infizierten Papageien einen Ausbruch der Erkrankung provozieren. Dies würde auch bedeuten, dass die klinisch gesunden, aber PaBV positiv getesteten Vögel aus der Kontrollgruppe auch noch erkranken könnten. Eine mögliche Rolle bei der Frage, ob infizierte Tiere auch zwangsläufig erkranken müssen, könnte auch der PaBV Genotyp spielen. Denkbar ist, dass zufällig positiv getestete, klinisch unauffällige Papageien mit niedriger Virusausscheidung ohne nachweisbarem oder niedrigem Antikörpertiter mit einem weniger pathogenen Genotyp von PaBV infiziert sind. Die hier verwendeten von HONKAVUORI et al. (2008) beschriebenen Primer, wurden mittels PaBV-4 Isolat entwickelt, könnten aber auch zu positiven Ergebnisse bei einer Infektion mit einem anderen Genotyp führen. Die unterschiedliche Virulenz der verschiedenen Genotypen PaBV 1-8 ist noch nicht eindeutig bewiesen (DE KLOET et al., 2009; GANCZ et al., 2009; PAYNE et al., 2011), es gibt jedoch Studien die auf solche Unterschiede hinweisen. Nymphensittiche die mit einem PaBV-2 infiziert wurden, zeigten früher und stärker ausgeprägte klinische Symptome, als Nymphensittiche, die mit PaBV-4 infiziert wurden (PIEPENBRING et al., 2016). Außerdem sind Mischinfektion mit mehreren Genotypen beschrieben (NEDOROST et al., 2012). Eine weitere Hypothese ist, dass in ovo mit PaBV infizierte Vögel eine Immuntoleranz in Bezug auf das Virus aufweisen könnten (HOPPES et al., 2013).

Die bei den hier durchgeführten Untersuchungen von den Referenzwerten abweichenden Laborbefunde werden im Anhang aufgeführt. Bei den klinisch auffälligen Vögeln aus den Gruppen (A) und (B) kann eine Erhöhung der Kreatininkinase als einzige regelmäßige Abweichung in der Blutchemie gemessen werden. Hiervon sind PaBV-Infektion positiv und negativ getestete Vögel in beiden Gruppen gleichermaßen betroffen. Im Rahmen einer PDD sind keine pathognomonischen Veränderungen der Blutchemie beschrieben. Verschiedene Autoren gehen davon aus, dass eine häufig vorkommende Erhöhung der Kreatininkinase im Verlauf einer PDD sekundär ist und durch Schädigung der Muskulatur und eine negative Energiebilanz hervorgerufen wird (PHALEN 1986; RIDGWAY & GALLERSTEIN 1983). Auch hier kann daher angenommen werden, dass die häufig gemessene erhöhte Kreatininkinase eine Folge der aufgetretenen Symptome ist. Sowohl die neurologischen Veränderungen, wie Krämpfe und Ataxie, als auch das Federrupfen können mit Schäden im Gewebe, vor allem der Muskulatur einhergehen.

5.6 Abschließende Betrachtung und Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte zum ersten Mal unter Praxisbedingungen ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von neurologischen Symptomen bei Papageien in Privathaushalten und einer PaBV-Infektion nachgewiesen und dargestellt werden. Durch Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen konnte bei einem großen Teil der Patienten in Gruppe A die Diagnose hochwahrscheinlich gestellt werden. Die zentralnervöse Form einer Bornavirusinfektion sollte daher vom Vogeltierarzt unbedingt als mögliche Differentialdiagnose für neurologische Auffälligkeiten bei Papageien in Betracht gezogen und abgeklärt werden. Hohe anti-PaBV-spezifische Antikörpertiter und hohe Ausscheidung des viralen Genoms sind dabei ein eindeutiger Hinweis auf eine klinische Erkrankung. Die Untersuchung auf eine PaBV-Infektion sollte auch bei einem ersten negativen Ergebnis unbedingt wiederholt werden, da das Virus wie oben beschrieben intermittierend ausgeschieden wird und es nicht immer zu Beginn einer Infektion zu einer

Antikörperbildung kommt. Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass bei natürlich PaBV infizierten Vögeln häufig PCR und Serologie nicht gleichzeitig positive Ergebnisse liefern (HEFFELS-REDMANN et al., 2011; LIERZ et al., 2009; ENDERLEIN et al., 2011; RUBBENTROTH et al., 2013; RAGHAV et al., 2010; VILLANUEVA et al., 2010; PAYNE et al., 2011). Für die Diagnostik empfiehlt sich eine Kombination aus Kropf- und Kloakentupfer, sowie eine Blutprobe zur serologischen Untersuchung (PIEPENBRING & LIERZ 2011).

Dies bestätigt auch die statistischen Auswertungen der vorliegenden Daten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Ergebnisverteilung zwischen beiden Nachweismethoden (PCR/Serologie) gefunden werden. Demnach sind beide Methoden gleich zuverlässig, um eine PaBV-Infektion nachzuweisen (siehe auch 4.3.1) und sollten daher stets in Kombination durchgeführt werden.

Davon ausgehend, dass Federrupfen eine multifaktorielle Erkrankung bzw. Verhaltensstörung ist, sollte nach Ausschluss anderer Ursachen auch eine Infektion mit PaBV als ein möglicher Faktor betrachtet werden. In der vorliegenden Arbeit kann bei federrupfenden Papageien eine PaBV-Infektion im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich häufiger nachgewiesen werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Das im Jahr 2008 entdeckte aviäre Bornavirus ist die auslösende Ursache der neuropathische Drüsenmagendilatation der Papageien (PDD), die erstmals in den 1970er Jahren beschrieben wurde. Im Rahmen einer Infektion mit dem aviären Bornavirus können auch andere als die typischen gastrointestinales Symptome auftreten. Dabei stehen neurologische Symptome wie Ataxie oder Krämpfe im Vordergrund. Darüber hinaus steht das aviäre Bornavirus im Verdacht Verhaltensveränderung, wie zum Beispiel das Federrupfen auszulösen. Auch bei klinisch gesunden Tieren kann das virale Genom mittels PCR oder ein anti-PaBV-spezifischer Antikörpertiter nachgewiesen werden. Dies gilt auch für Vögel in Einzelhaltung, die seit Jahren keinen Kontakt zu Artgenossen hatten. In der vorliegenden Arbeit wurden Papageien aus dem Patientengut einer tierärztlichen Praxis für Ziervögel auf eine PaBV-Infektion untersucht. Der Nachweis von viralem Genom erfolgte mittels real-time-RT-Taqman-PCR und der Nachweis anti-PaBV-spezifischer Antikörper mittels indirekten Immunfluoreszenztests (IFT). Insgesamt wurden 126 Papageien in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe A: 28 Papageien mit neurologischen Symptomen, ohne gastrointestinale Symptome. Gruppe B: 42 Papageien, die akutes oder chronisches Federrupfen, Unterflügelkzem oder Automutilation zeigten. Gruppe C: 56 im Hinblick auf Symptome aus Gruppe A und B unauffällige Papageien, die zur jährlichen Vorsorgeuntersuchung vorgestellt wurden. Durch Ausschluss von Differentialdiagnosen, sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Infektion mit PaBV und dem Auftreten von neurologischen Symptomen bzw. Federrupfen dargestellt werden. Alle Patienten wurden klinisch untersucht, Röntgenbilder in zwei Ebenen angefertigt und die Blutchemie untersucht. Neurologisch auffällige Patienten wurden zusätzlich auf eine Infektion mit Herpesvirus, Paramyxoviren (PMV1+3), sowie eine Intoxikation mit Zink oder Blei untersucht. Der Kot wurde parasitologisch evaluiert. Patienten aus Gruppe B wurden auf eine Infektion mit Circo- und Polyomavirus getestet. Der

Blutzinkspiegel wurde bestimmt und ein Hautabstrich wurde bakteriologisch und mykologisch untersucht. Bei den Papageien aus Gruppe A und B erfolgte die klinische Untersuchung, sowie die Untersuchung auf PaBV nach 2-5 Monaten erneut. Ein Teil der Papageien aus Gruppe A und B konnte aufgrund der Besitzer Compliance nur zu einem Zeitpunkt untersucht werden. Die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Gruppengrößen ist statistisch belegt ($A=28$, $B=42$, $C=56$, Standardabweichung mittels χ^2 -Test, $p=0,005194$).

Von allen untersuchten Papageien konnte bei 51/126 (40,5%) zu einem der Untersuchungszeitpunkte mit einer der Nachweismethoden eine Infektion mit PaBV nachgewiesen werden. Am häufigsten konnte eine PaBV-Infektion bei 18/28 (64,28%) der Papageien mit neurologischen Symptomen nachgewiesen werden. Auch konnte bei dieser Gruppe die höchste Ausscheidung viraler RNA (niedrigster Ct-Wert= 14,58) und mit 1:20480 der höchsten Antikörpertiter gemessen werden. In Gruppe B, den Papageien mit Federrupfen, konnte bei 22/42 (52,38%) eine Infektion mit PaBV mit einer der beiden Testmethoden nachgewiesen werden. Der höchste gemessene Antikörpertiter in der Rupfergruppe lag bei 1:5120. Bei Papageien aus der Kontrollgruppe C konnte eine PaBV-Infektion bei 11/56 (19,6%) mittels PCR oder Serologie nachgewiesen werden, hier lagen alle Antikörpertiter bei 1:40. Für die erkrankten Vögel aus Gruppe A und auch bei einigen Vögeln in Gruppe B lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der klinischen Symptome und der Menge ausgeschiedener viraler RNA, sowie der Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters erkennen. Der Zusammenhang zwischen ausgeprägten klinischen Symptomen und hohen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertitern ist für beide Gruppen mittels Korrelationsanalyse für die Nachuntersuchung statistisch belegt. Die Korrelationsanalyse zeigt zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen hoher Virussausscheidung und hohen anti-PaBV-spezifischen Antikörpertitern für die neurologisch auffälligen Vögel in Gruppe A.

Für die meisten der neurologisch erkrankten Vögel ist nach Ausschluss

der möglichen Differentialdiagnosen die PaBV-Infektion als Ursache für die Symptome höchstwahrscheinlich. Da Federrupfen meist ein multifaktorielles Geschehen ist, ist es in Gruppe B schwieriger die klinische Symptomatik eindeutig einer Infektion mit PaBV zuzuordnen. Allerdings konnte auch in Gruppe B bei 22/42 Tieren (52,38%) deutlich häufiger eine Infektion mit PaBV im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Zwei dieser Vögel zeigten akutes Rupfen und im Verlauf zusätzlich starke Automutilation. In diesen Fällen scheint nach Ausschluss von Differentialdiagnosen, die PaBV-Infektion sehr wahrscheinlich die auslösende Ursache der Verhaltensveränderung zu sein. Zudem ist ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der klinischen Symptomatik und dem anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters mittels Korrelationsanalyse statistisch belegt. Bei den anderen auf eine PaBV-Infektion positiv getesteten Patienten in Gruppe B bleibt offen, ob die PaBV-Infektion die alleinige auslösende Ursache für das Federrupfen ist. Dennoch ist der PaBV-Nachweis bei Papageien mit Rupferproblematik deutlich häufiger positiv, als in der klinisch unauffälligen Kontrollgruppe. Hier konnte bei 11/56 (19,6%) der klinisch unauffälligen Papageien eine PaBV-Infektion nachgewiesen werden, dieses Ergebnis deckt sich mit vorangegangenen Feldstudien.

In dieser Arbeit zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Infektion mit dem aviären Bornavirus und dem Auftreten neurologischer Symptome. Werden Papageien mit neurologischen Ausfällen in der tierärztlichen Praxis vorgestellt, sollte daher eine PaBV-Infektion immer als mögliche Ursache abgeklärt werden. Bei rupfenden Papageien konnte PaBV deutlich häufiger nachgewiesen werden, als bei klinisch unauffälligen Vögeln. Eine PaBV-Infektion sollte daher als ein möglicher Faktor für Federrupfen berücksichtigt werden. Da das Virus intermittierend ausgeschieden wird und nicht klar ist zu welchem Zeitpunkt der Infektion Antikörper gebildet werden, sollte auch bei negativen Testergebnissen immer eine Nachuntersuchung erfolgen. Die Höhe der Virusausscheidung, insbesondere aber die Höhe des anti-PaBV-spezifischen Antikörpertiters

können diagnostisch genutzt werden. Daher sollte sowohl in der Diagnostik, als auch in der Routineuntersuchung immer eine PCR und Serologie durchgeführt werden, um so die Virusmenge und die Titerhöhe zu bestimmen.

7. SUMMARY

Avian Bornavirus (ABV) was firstly discovered in 2008 by Honkavuori and colleagues and Kistler and colleagues and meanwhile has been proven the causative agent of PDD (Proventricular Dilatation Disease). In context of an infection with Avian Bornavirus other symptoms besides the typical known gastrointestinal signs can occur, e.g. neurological symptoms as ataxia, convulsions or paralysis are typical. Furthermore Avian Bornavirus is said to provoke changes in behavior as for example feather plucking. Clinically healthy birds have also been discovered as PaBV carriers. That also applies to solitarily living animals that have no contact to conspecifics. In the present dissertation clinically healthy birds were presented for a check up of PaBV infection. The proof of viral genom was carried out by real-time-RT-Taqman-PCR and the proof of anti-PaBV-specific antibodies by an indirect IFT. A total of 126 psittacines were divided into three groups. Group A: 28 birds with neurological symptoms, without gastrointestinal signs. Group B: 42 birds that showed acute or chronic feather plucking, eczema under the wings or automutilation. Group C: 56 birds that, compared to the symptoms of the birds of group A and B, were presented to the routine check up without pathological findings. By exclusion of differential diagnosis a possible coherence between an infection with PaBV and the incidence of neurological symptoms or feather plucking should be shown out. All the birds were examined clinically, radiograms were made and the blood chemistry was checked. Neurologically striking birds were additionally examined for an infection with paramyxovirus (PMV) and psittacine herpesvirus, as well as heavy metal poisoning and parasitosis. Birds from group B were investigated for an infection with circo- and polyomavirus and the zinc blood level was evaluated. Birds of group A and B were examined for a second time after 2 - 5 months. Some of the birds from group A and B could be examined only once because of the missing compliance of their owners. The usability of the different group sizes was statistically verified by χ^2 -test (A=28, B=42, C=56). PaBV could be detected in one of the tests in 51/126

(40,5%) of all investigated birds. Most frequently a PaBV infection could be proven in 18/28 (64,28%) of the birds with neurological symptoms. In the same group the highest excretion of viral RNA (lowest CT value = 14,58) as well as the highest antibody titer (1:20480) were measured. In group B, the feather plucking birds, an infection with PaBV could be verified by one of the two methods, that is 22/42 (52,38%). The highest measured antibody titer in the feather plucking group was 1:5120. For the birds of group C a PaBV infection could be proven for 11/56 (19,6%) by PCR or serologic testing. The value of the antibody titers here was 1:40. For the diseased birds of group A and some birds of group B a significant relation between the severity of the clinical symptoms and the amount of excreted viral RNA as well as the rate of the anti-PaBV-specific antibody titer could be found out. The correlation between developed clinical symptoms and high anti-PaBV specific antibody titers is proven for both groups by correlation analysis for the check up. The correlation analysis also shows a significant connection between virus excretion and high anti-PaBV-specific antibody titers for the neurologically striking birds of group A.

After the exclusion of possible differential diagnosis, the PaBV infection is presumably the reason for the symptoms of most of the neurologically diseased birds. As feather plucking mostly is a multifactorial occurring, it is more difficult in group B to relate the clinical pathology to an infection with PaBV. In comparison to the control group however even in group B (22/42 animals (52,38%)) an infection with PaBV could be proven more frequently. Two of these birds showed acute plucking and additionally in the course heavy automutilation. In these cases after the exclusion of differential diagnosis, PaBV infection most likely seems to be the triggering source of the change of behavior. Furthermore a correlation between the development of the clinical symptoms and the anti-PaBV-specific antibody titer is proven by correlation analysis. For the other birds of group B tested on a PaBV infection it remains open if the PaBV verification for feather plucking birds is much more frequently positive than in the group without

pathological findings. In this group of the birds a PaBV infection could be proven for 11/56 (19,6%). This result corresponds to previously executed field studies.

This dissertation points out an obvious correlation between the infection with PaBV and the showing of neurological symptoms. So if parrots with neurological deficits are presented to the veterinarian, a PaBV infection should always be taken into consideration.

PaBV could be found much more often in feather plucking birds than in birds without pathological findings. A PaBV infection should therefore always be considered as a possible reason for feather plucking. As the virus is defecated intermittently and it is not known in which phase of the infection the antibody is composed, a check up even with negative results should always be taken into consideration. The amount of defecation, especially the amount of anti-PaBV-specific antibody titer, can be used for diagnosis. For that reason in diagnosis, as well as in routine check ups, a serology should always be executed in order to determine the amount of virus and of titer.

8. LITERATURVERZEICHNIS

BAHMANI, M.K., NOWROUZIAN, I., NAKAYA, T., NAKAMURA, Y., HAGIWARA, K., TAKASHI, H., RAD, M.A. & IKUTA, K. (1996): Varied prevalence of Borna disease virus infection in Arabic thoroughbred and their cross-bred horses in Iran. *Virus Research*. 45 (1), 1-3

BAST, E. (2001): Mikrobiologische Methoden: eine Einführung in grundlegende Arbeitstechniken-2. Auflage Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin, ISBN 3-8274-1072-X

BECHT, H, RICHT, J.A. (1996): Borna disease: In Studdert MJ editor. Virus disease of equines. Amsterdam: Elsevier sciences Publisher BV, S.236-44

BECHTER, K, HERZOG, and S. & SCHÜTTLER, R. (1992): Case of neurological and behavioral abnormalities: due to borna disease virus encephalitis? *Psychiatry Research*, 42, 193-6

BECHTER, K., HERZOG, S. & SCHÜTTLER, R. (1992): Borna disease virus: possible causal agent in psychiatric and neurological disorders in two families. *Psychiatry Research*., 42, 291-4

BECHTER, K: (1995): Borna disease virus- mögliche Ursache neurologischer und psychiatrischer Störungen des Menschen. Habilitationsschrift der Fakultät für klinische Medizin der Universität Ulm

BECHTER, K. HERZOG, S. & SCHÜTTLER, R. (1996): Borna disease possible cause of human neuropsychiatric disorders. *Neurology Psychiatry Brain Research*, 4, 45-52

BERG, M., JOHANSSON, M., MONTELL, H., BERG, A. L. (2001): Wild birds as a possible natural reservoir of Borna disease virus. In: *Epidemiology and infection*, Jg. 127, H. 1, 173–178.

BERHANE, Y., SMITH, D. A., NEWMAN, S., TAYLOR, M., NAGY, E., BINNINGTON, B., HUNTER, B.(2001): Peripheral neuritis in psittacine birds with proventricular dilatation disease. In: *Avian Pathology* : journal of the W.V.P.A, Jg. 2001, H. 30, 563–570.

BILZER, T., PLANZ, O., LIPKIN, W.I. & STITZ, L. (1995): Presence of CD4+ and CD8+ cells and expression of MHC class I and MHC class II antigen in horses with Borna disease virus-induced encephalitis. *Brain Pathology*, 5, 223-230

BLITVICH, B.J.(2008): Transmission dynamics and changing epidemiology of West Nile Virus. *Animal Health Research Review* 2008;9 (1):71-86

BODE, LRIEGEL, S., LUDWIG, H., AMSTERDAM, J.D., LANGE, W. & KOPROWSKI, H. (1988): Borna disease virus-specific antibodies in patients with HIV infection and with mental disorders. *Lancet*, 2 (8612), 689

BODE, L.,STEINBACH, F. & LUDWIG, H. (1994): A novel marker for Borna disease virus infection. *Lancet*., 343 (8892), 297-298

BODE, L., DÜRWARD, R., RANTAM, F.A., FERSZT, R. & LUDWIG,H. (1996): First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. *Molecular Psychiatry Journal*,1, (3), 200-212

BODE, L. & LUDWIG, H. (1997): Bornavirusinfektion und psychiatrische Erkrankungen. *Allgemein Medizin*.,73, 621-627

BRIESE, T. DE LA TORRE, J.C., LEWIS, A., LUDWIG, H. & LIPKIN, W.I. (1992): Borna disease virus, a negative-strand RNA virus, transcribes in the nucleus of infected cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 89, 11486-6

BROWN, C. (2002): A depressed, ataxic and regurgitating Pacific Parrotlet Diagnosis: acute lead poisoning. *Laboratory Animals (NY)* Jun: 31(6) 23-5

CARBONE, K.M., DUCHALA, C.S., GRIFFIN, J.W., KINCAID,A.L. & NARAYAN, O. (1987): Pathogenesis of Borna disease in rats: evidence that intra- axonal spread is the major route for virus dissemination and the determinant for disease incubation. *Journal of Virology*, 61, 3431-3440

CARBONE, K.M., TRAPP, B.D., GRIFFIN, J.W., DUCHALA, S.D. & NARAYAN, O. (1989): Astrocytes and Schwann cells are virus-host cells in the nervous system of rats with Borna disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 48, 631-644

CLUBB, S. (2009): Proventricular Dilatation Disease. Proceedings of the 81st Western Veterinary Conference, pp 707-711.

DAHLHAUSEN, B., ALDRED, S. und COLAIZZI, E. (2002): Resolution of Clinical Proventricular Dilatation Disease by Cyclooxygenase 2 Inhibition. 23rd Conference of the Association of Avian Veterinarians, Monterey, California, USA, 9-12

DAHLHAUSEN, R. & OROSZ, S. (2010): Avian bornavirus infection rates in domestic psittacine birds. Proceedings Annual Conference Association of Avian Veterinarians.

DEKLOET, A. H., KERSKI, A. & DEKLOET, S. R. (2011): Diagnosis of avian bornavirus infection in psittaciformes by serum antibody detection and reverse transcription polymerase chain reaction assay using feather calami. In: *Jornal of Veterinary Diagnostic Investigation*, Jg. 23, H. 3, 421–429.

DEKLOET, S. R., DORRESTEIN, G. (2009): Presence of Avian Bornavirus RNA and Anti-Bornavirus antibodies in apparently healthy macaws. In: *Avian Diseases*, Jg. 53, 568–573.

DELLNATTE, P., BERKVEN, C., KUMMROW, M., SMITH, D.A. & CAMPELL, D. (2011): New genotype of avian bornavirus in wild geese and trumpeter swans in Canada. In: *Veterinary Record*, 108

DESCHL, U., STITZ, L., HERZOG, S., FRESE, K. & ROTT, R. (1990): Determination of immune cells in expression of major histocompatibility complex class II antigen in encephalitic lesions of experimental Borna disease. *Acta Neuropathologica*. 81: 41

DEUSCHLE, M., BODE, L., HEUSER, I., SCHNEIDER, J. & LUDWIG, H. (1998): Borna disease virus proteins in cerebrospinal fluid of patients with recurrent depression and multiples sclerosis. *Lancet*. , 352, 1828-1829

DONELLY, R. J. T., MILLER, R. & FANNING, T. E. (2007): Proventricular dilation disease: an emerging exotic disease of parrots in Australia. In: *Australian Veterinary Journal*, H. 85, 119–123.

DORRESTEIN, G. M. (2009):
Avian Bornavirus and Proventricular Dilatation Disease: one year after discovery of the virus: a review. Veranstaltung vom 25.-27.09.2009.
Leipzig. Veranstalter: 1. DVG-Tagung über Vogel- und Reptilienkrankheiten.

DÜRRWALD, R. (1993): Die natürliche Borna-virus-Infektion der Einhufer und Schafe. Dissertation. Freie Universität Berlin

DÜRRWALD, R. , KOLODZIEJEK, J., MULUNEH, A., HERZOG, S. & NOWOTNY, N. (2006): Epidemiological pattern of classical Borna disease and regional genetic clustering of Borna disease virus point towards the existence of to-date unknown endemic reservoir host populations. *Microbes and Infection*. 8, 917-929

DÜRRWALD, R., KOLODZIEJEK, J., MULUNEH, A., HERZOG, S. & NOWOTNY, N. (2006): Epidemiological pattern of classical Borna disease and regional genetic clustering of Borna disease viruses point towards the existence of to-date unknown endemic reservoir host populations. In: *Microbes and Infections*, H. 8, 917–929.

ENCINAS-NAGEL, N., ENDERLEIN, D., PIEPENBRING, A., HERDEN, C., HEFFELS-REDMANN, U., FELIPPE, P.A.N., ARNS, C., HAFEZ, M. & LIERZ, M. 2014): Avian Bornavirus in Free-Ranging Psittacine Birds in Brazil, *Emerging Infectious Diseases*, Vol 20, 12, Dezember 2014

ENDERLEIN, D. (2009): Aväres Bornavirus: Antikörper- und Genomnachweis in PDD positiven Vögeln. Veranstaltung vom 25.-27.09.2009. Leipzig. Veranstalter: 1. DVG-Tagung über Vogel- und Reptilienkrankheiten.

EISENMANN, L.M., BROTHERS, R., TRAN, M.H., KEAN, R.B., DICKSON, G.M., DITZSCHOLD, B. & HOOPER, D.C. (1999): Neonatal Borna disease in virus infection in the rat causes a loss of Purkinje cells in the cerebellum. *Journal of Neurovirology* :181-189

FAUQUET, C. M., MAYO M. A., MANILOFF, J., DESSELSBERGER, U. & BALL, L. A. (2005): Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses, 615–621.

GANCZ, A. Y., ELBAZ, D., FARNOUSHI, Y., LUBLIN, A. (2012): Clinical Recovery from Proventricular Dilatation Disease following treatment with cyclosporin A in an african grey parrot (*psittacus erythacus*). Veranstaltung vom März 2012. München.

GANCZ, A. Y., KISTLER, A., GRENINGER, A., FARNOUSHI, Y., MECHANI, S., PERL, S. et al. (2009): Experimental induction of proventricular dilatation disease in cockatiels (*Nymphicus hollandicus*) inoculated with brain homogenates containing avian bornavirus 4. In: *Virology Journal*, Jg. 6, 100. Online verfügbar unter doi:10.1186/1743-422X-6-100.

GASKINS, L.A., BERGMANN, L. (2011): Survey of Avian practitioners and pet owners regarding common behavior problems in psittacine birds. *Journal of avian Medicine and Surgery* 25, 111-118

GILL, J.H. (2001): Avian skin diseases. *Veterinary Clinic of North America Exotic Animal practice*, May; 4 (2): 463-92

GRAY, P., HOPPE, S., SUCHODOLSKI, P., MIRHOSSEINI, N., PAYNE, S. & VILLANUEVA, I. et al. (2010): Use of Avian Bornavirus isolates to induce Proventricular Dilatation Disease in conures. In: *Emerging infectious diseases*, Jg. Vol. 16, H. 3, 473–479.

GREGORY, C.R. (1995): Proventricular dilatation disease. In: Avian Viruses, Function and Control. Ritchie B.W., ed Kake Worth, Florida: Wingers 1995; 439-448

GREGORY, C.R., LATIMER, K.S., NIAGRO, F.D., RITCHIE, B.W. CAMPAGNOLI, R. P., NORTON, T.M. & GREENACRE, C.B. (1994): A review of proventricular dilatation syndrome *Journal of Avian Medicine and Surgery* 8, 69-75

GREGORY, C. R. (1999): Advances in understanding Proventricular Dilatation Disease (PDD): detection of virus and viral nucleic acid in infected birds. Veranstaltung vom 1999. Veranstalter: Association of Avian Veterinarians.

GREGORY, C.R., LATIMER, K, CAMPAGNOLI, R. & RITCHIE, B. (1996): Histologic evaluation of the crop for diagnosis of proventricular dilatation syndrome in psittacine birds. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* ;8 (1), 76-80

GREGORY, C. R., LATIMER, K. S., NIAGRO, F. D., ROBERTS, A. W., CAMPAGNOLI, R. P. & PESTI, D. A. et al. (1997): Investigations of Eastern Equine Ecephalomyelitis Virus as the causative agent of Psittacine Proventricular Dilatation Syndrome. In: *Journal of Avian Medicine and Surgery*, Jg. 11, H. 3, S. 187–193.

GREGORY, C. R., RITCHIE, B. W., LATIMER, K. S., STEFFENS, W. L., CAMPAGNOLI, R. P., PESTI, D. & LUKERT, P. D. (1998): Experimental transmission of Psittacine Proventricular Dilatation Disease (PDD) and preliminary characterization of a virus recovered from birds with naturally occurring and experimentally induced PDD. Psittacine Disease Research Group, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia, Athens, GA 30602 (USA)

GRINDLINGER, H. (1991): Impulsive feather picking in birds. *Archives of General Psychiatry* 48, 857

GRUND, C. (1999): Serological Studies on Persistent PMV-1 Infection Associated with PDD. Veranstaltung vom 1999. Veranstalter: Association of Avian Veterinarians.

GUO, J.; BAROCH, J.; RANDELL, A.; TIZARD I. (2013): Complete genome sequence of an Avian Bornavirus isolate from a healthy Canadian Goose (*Branta canadensis*). In: Genome Announcements. September/October 2013 Volume 1 Issue 5 e00839-13

HAGIWARA, K, KAWAMOTO, S., TAKAHASHI, H., NAKAMURA, Y., NAKAYA, T, HIRAMUNE, T., ISHIHARA, C. & IKUTA, K. (1997): High prevalence of Borna disease virus infection in healthy sheep in Japan. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 4 (3), 339-344

HALLENSLEBEN, W., SCHWEMMLE, M. & HAUSMANN, J. (1998): Borna disease virus-induced neurological disorder in mice: infection of neonates results in immunopathology. *Journal of Virology*; 72 4379-86

HEATLEY, J. J. & VILLALOBOS, A. R. (2012): Avian bornavirus in the urine of infected birds. In: *Veterinary Medicine Research and Reports*, H. 3, 19–23.

HECKMANN, J., ENDERLEIN, D., PIEPENBRING, A., HERZOG, S., HEFFELS-REDMANN, U., MALBERG, S., HERDEN, C. und LIERZ, M. (2015): Investigation of different routes of transmission of avian bornavirus in cockatiels (*Nymphicus hollandicus*) 2nd *International Conference on Avian, Herpetological and Exotic Mammal Medicine, Paris*.

HEFFELS-REDMANN, U., ENDERLEIN, D., HERZOG, S., HERDEN, C., PIEPENBRING, A., NEUMANN, D. et al. (2011): Occurrence of avian bornavirus infection in captive psittacines in various European countries and its association with proventricular dilatation disease. In: *Avian pathology : journal of the W.V.P.A.*, Jg. 40, H. 4, 419–426.

HEFFELS-REDMANN, U., ENDERLEIN, D., HERZOG, S., PIEPENBRING, A., BÜRKLE, M. & NEUMANN, D. et al. (2012): Follow-Up investigations on different courses of natural Avian Bornavirus infection in psittacines. In: *Avian Diseases*, H. 56, 153–159.

HEINIG, A. (1969): Die Bornasche Krankheit der Pferde und Schafe. In: Roehrer H, editor. *Handbuch der Virusinfektionen bei Tieren*. VEB Fischer Verlag: Jena 1969, 4, S. 83-148.

HERZOG, S., FRESE, K., RICHT, J.A., & RORR, R. (1994): Ein Beitrag zur Epizootiologie der Bornaschen Krankheit des Pferdes. Wien *Tierärztliche Wochenschrift*, 81, 374-9

HERZOG, S., ENDERLEIN, D., HEFFELS-REDMANN, U., PIEPENBRING, A., NEUMANN, D. & KALETA, E. F. et al. (2010): Indirect immunofluorescence assay for intra vitam diagnosis of avian bornavirus infection in psittacine birds. In: *Journal of clinical microbiology*, Jg. 48, H. 6, 2282–2284. Online verfügbar unter doi:10.1128/JCM.00145-10.

HERZOG, S. & ROTT, R. (1980): Replication of Borna disease virus in cell cultures. In: *Medical microbiology and immunology*, Jg. 168, H. 3, 153–158.

HERZOG, S., WONIGEIT, K., FRESE, K., HEDRICH, H. J. & ROTT, R. (1985): Effect of Borna Disease Virus infection on athymic rats. In: *Journal of General Virology*, H. 66, 503–508.

HILBE, M., HERRSCHE, R., KOLODZIEK, J., NOWOTNY, N., ZLINSKY, K. & EHRENSPERGER, F. (2006): Shrews as reservoir hosts of borna disease virus. In: *Emerging infectious diseases*, H. 12, 675–677.

HOFFMANN, B., TAPPE, D., HÖPER, D., HERDEN, C., MAWIN, C., NIEDERSTRAßER, O., MÜLLER, T., JENDIEL, M., VAN DER GRINTEN, E., LUTTER, C., ABENDROTH, B., TEIFKE, JP., CADAR, D., SCHMIDT-CHANASIT, J., ULRICH R.G. & BEER, M. (2015): A Variegated Squirrel Bornavirus associated with Fatal human Encephalitis. *New England Journal of Medicine* 2015 Jul 9, 373 (2): 154-62

HOLLMAN, P. (1997): Behavior disorders in psittacines 1 symptoms and causes. *Tierärztliche Praxis* Mai, 25 (3): 233-40

HONKAVUORI, K. S., SHIVAPRASAD, H. L., WILLIAMS, B. L., QUAN, P. L., HORN, M. & STREET, C. et al. (2008): Novel borna virus in psittacine birds with proventricular dilatation disease. In: *Emerging infectious diseases*, Jg. 14, H. 12, 1883–1886.

HOPPE, S., GRAY, P.L., PAYNE, S. SHIVAPRASAD, H.L., & TIZARD, I. (2010): The isolation, pathogenesis, diagnosis, transmission and control of avian bornavirus and proventricular dilatation disease. *Veterinary Clinic North American+ Exotic Animal Practice* 13; 495-508

HOPPE, S. M., TIZARD, I., SHIVAPRASAD, H. L. (2013): Avian bornavirus and Proventricular Dilatation Disease. Diagnostics, Pathology, Prevalence and control. In: *Veterinary Clinics of Exotic Animals*, H. 16, 339–355.

HORIE, M., HONDA, T., SUZUKI, Y., KOBAYASHI, Y., DAITQO, T., OSHIDA, T., IKUTA, K., JERN, P., GOJOBORI, T. & COFFIN, J.M. et al. (2010): Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* 463, 84-87

HORIE, M., UEDA, K., HONDA, T. & TOMONAGA, K. (2012): Detection of Avian Bornavirus 5 RNA in *Electos roratus* with feather picking disorder. In: *Medical Microbiology and Immunology*, 346–349.

HORNIG, M., BRIESE, T., LICINIO, J., KHABBAZ, R., ALTSHULER, L., POTKIN, S., SCHWEMMLE, M., SIEMETZKI, U., MINTZ, J., HONKAVUORI, K., KRAEMER, H., EGAN, M., WHYBROW, P., BUNNEY, W. and LIPKIN, I. (2012): Absence of evidence for bornavirus infection in schizophrenia, bipolar disorder and major depressiv disorder. *Journal of Molecular Psychiatry* 2012 May ; 17 (5): 486-493

HUGHES, P.E. (1984): The pathology of myenteric ganglioneuritis, psittacine encephalomyelitis, proventricular dilatation of psittacines, and macaw wasting syndrome. 33rd Western Poultry disease Conference, Davis California, USA, 85-87

JOEST, E. & DEGEN, K. (1911): Untersuchungen über die pathologische Histologie, Pathogenese und postmortale Diagnose der seuchenhaften Gehirn- und Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) des Pferdes. *Zeitschrift Infektionskrankheiten parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere*, 9, 1-98

JUNG, A. GRUND, C., MÜLLER, I. & RAUTENSCHLEIN, S. (2009): Avian Paramyxovirus serotype 3 Infection in Neopsephotus, Cyanoramphus and Neophema species. *Journal of Avian Medicine and Surgery* 2009 Sep, 23 (3): 205-8

KALETA, E.F. (2007): Neurogene Drüsenmagendilatation der Psittaziden. In: Kompendium der Ziervogelkrankheiten. Kaleta, E.F., Krautwald-Junghans, M.E., Hrsg. Hannover: Schlütersche 2007; 288-289

KALETA, E.F. (2011): West Nile Virus. In: Kompendium der Ziervogelkrankheiten. Kaleta, E.F., Krautwald-Junghans, M.E., Hrsg. Hannover: Schlütersche , 4. überarbeitete Auflage 2011; 285

KATOH,H, OGAWA, H, OHYA, K & FUKUSHI, H. (2010): A Review of DNA viral Infections in Psittacine Birds. *Journal of Veterinary Medical Services Vol.72* (2010) Nr. 9, 1099-1109

KELLER, D. L. HONKAVUORI, K. S. BRIESE, T. LIPKIN, I., MUTHUSWAMY, A., STEINBERG, H.& SLADKY, K. S. (2010): Proventricular Dilatation Disease associated with Avian Bornavirus in a scarlet macaw. In: *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, Jg. 22,961–965.

KERSKI, A., DE KLOET, A.H. & DE KLOET, S.R.(2012): Vertical transmission of avian bornavirus in psittaciformes: avian bornavirus RNA and anti-avian-bornavirus antibodies in eggs, embryos and hatchlings obtained from infected Sun Conures (*aratinga solstitialis*). *Avian Diseases* 56: 471-478

KINNUNEN, P.M., BILLICH, C., EK-KOMMONEN, C., HENTTONEN, H., KALLIO, E.R.K., NIEMIMAA, J., PALVA, A., STAEHELI, P., VAHERI, A., VAPALATHI, O. (2007): Serological evidence for Borna disease virus infection in humans, wild rodents and other vertebrates in Finland. *Journal of Clinical Virology* 38, 64-69

KISHI, M., NAKAYA, T, NAKAMURA, Y., KAKINUMA, M., TAKAHASHI, T.A., SEKIGUCHI, S. et al. (1995): Prevalence of Borna disease virus RNA in human peripheral blood mononuclear cells from blood donors. *Medical Microbiology and Immunology* (Berl) ,184, 135-8

KISTLER, A. L., GANCZ, A., CLUBB, S., SKEWES-COX, P., FISCHER, K., SORBER, K. (2008): Recovery of divergent avian bornavirus from cases of proventricular dilatation disease: identification of a candidate etiologic agent. In: *Virology journal*. 2008 Jul 31;5:88. doi: 10.1186/1743-422X-5-88.

KISTLER, A. L., SMITH, J. M., GRENINGER A. L., DERISI J. L., GANEM, D. (2010): Analysis of naturally occurring avian bornavirus infection and transmission during an outbreak of proventricular dilatation disease among captive psittacine birds. In: *Journal of virology*, Jg. 84, H. 4, S. 2176–2179. Online verfügbar unter doi:10.1128/JVI.02191-09.

KORBEL, R., RINDER, M. (August 2011): Ocular findings in psittacine Birds infected with Avian Bornavirus (ABV). Proceedings of the Association of avian Veterinarians, 32 nd annual conference. Vortrag Veranstaltung vom August 2011. Seattle.

KRONVENI, T., NORDSTRÖM, M., MORENO, W. & NILSON, P.O. (1994): Feline ataxia due to non suppurative meningoencephalitis of unknown aetiology. *Norsk Veteriaeren*, 26, 720-725

KUHN, J.H., DÜRRWALD, R., BAO, Y., BRIESE, T., CARBONE, K., CLAWSON, A.N., DE RISI, J.L., GARTEN, W., JAHRLING, P., KOLODZIEJEK, J., RUBBENSTROTH, D., SCHWEMMLE, M., STENGLEIN, M., TOMONAGA, K., WEISSENBOCK, H. & NOWOTNY, N (2014): Taxonomic reorganization of the family *Bornaviridae*, *Archives of Virology*, Springer Verlag (doi:10.1007/s00705-014-2276-z)

- LANGE, H., HERZOG, S., HERBST, W. & SCHLIESSER, T. (1987): Seroepidemiologische Untersuchungen zur Bornaschen Krankheit (Ansteckende Gehirn- und Rückenmarksentzündung) der Pferde. *Tierärztliche Umschau*, 42, 938-946
- LAST, R. D., WEISSENBOCK, H., NEDOROST, N., SHIVAPRASAD, H. L.: Avian bornavirus genotyp 4 recovered from naturally infected psittacine birds with proventricular dilatation disease in South Africa. In: *Journal of the South African Veterinary Association*. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.4102/jsava.v> 831.938.
- LIERZ, M. (2005): Proventricular dilatation disease. In : BSAVA Manual of Psittacine Birds, 2nd ed. Hartcourt-Brown N, Chitty J, eds. India: ReplikaPress 2005, 161-162
- LIERZ, M., HAFEZ, M., HONKAVUORI, K. S. GRUBER A. D., OLIAS, P., ABDELWHAB, E. M., KOHLS A., LIPKIN, W. I. BRIESE T. HAUCK R. (2009): Anatomical distribution of avian bornavirus in parrots, its occurrence in clinically healthy birds and ABV-antibody detection. In: *Avian pathology* : journal of the W.V.P.A, Jg. 38, H. 6, 491–496. Online verfügbar unter doi: 10.1080/03079450903349238.
- LIERZ, M., HERDEN, C., HERZOG, S., PIEPENBRING, A. (2010): Die neuropathische Drüsenmagendilatation der Psittaziden und das aviäre Bornavirus als potenzielle Ursache. In: *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, Jg. 38, H. 2, 87–94.
- LIERZ, M., PIEPENBRING, A., HERDEN, C., OBERHÄUSER K., HEFFELS-REDMANN U., ENDERLEIN, D. (2011): Vertical Transmission of Avian Bornavirus in Psittacines. In: *Emerging infectious diseases*, Jg. 17, H. 12, S. 2390–2391, zuletzt geprüft am 23.06.2013.
- LIERZ, M. (2011): Do WE Understand Avian Bornavirus in Psittacines? Association of Avian Veterinarians. Proceedings of the Association of Avian Veterinarians, 32nd annual conference. Vortrag Veranstaltung vom August 2011. Seattle.
- LÖFFLER, B.A. (2011): Aviäre Bornaviren bei Papageien: Untersuchungen zur Antigen-Verteilung im Gewebe. Dissertation. Betreut von PD Dr. Monika Rinder. München. Tierärztlich Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

LUDWIG, H., BECHT, H. & GROH, L. (1973): Borna disease (BD), a slow virus infection. Biological properties of the virus. *Med. Microbiol. Immunol.*, 158, 275-289

LUDWIG, H., KRAFT, W., KAO, M., GOSZTONYI, G., DAHME, E., KREY, H.F. (1985): Die Borna-Krankheit bei natürlichen und experimentell infizierten Tieren. Ihre Bedeutung für die Forschung und Praxis. *Tierärztliche Praxis*, 1985, 13, 421-53

LUDWIG, H., BODE L., GOSZTONYI, G. (1988): Borna disease: a persistent infection of the central nervous system. In: *Progress in Medical Virology*, H. 35, 107–151.

LUDWIG, H & BODE, L. (2000): Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology, *Scientific and Technical Review of the Office International de Epizooties*. 2000, 19 (1), 259-288

LUNDGREN, A.L. (1992): Feline nonsuppurative meningoencephalitis: a clinical and pathological study. *Journal of Comparative Pathology*, 107, 411-425

LUNDGREN, A.L., CZECH, G., BODE, L. & LUDWIG, H. (1993): Natural Borna disease in domestic animals other than horses and sheep. *Journal Veterinary Medicine*, B, 40, 298-303

LUNDGREN, A.L., JOHANNISSON, A., ZIMMERMANN, W., BODE, L., ROZELL, B., MULUNEH, A., LINDBERG, R. & LUDWIG, H. (1997): Neurological disease and encephalitis in cats experimentally infected with Borna disease virus. *Acta Neuropathologica. (Berl.)* 93, 391-401

MALKINSON, M, WEISMAN, Y., ASHAB, E., BODE, L. & LUDWIG, H. (1993): Borna disease in ostriches. *Veterinary Record*. 133, 304

MIRHOSSEINI, N., GRAY, P., HOPPES, S., TIZARD, I., SHIVAPRASAD, H. L., PAYNE, S. (2011): Proventricular Dilatation Disease in Cockatiels (*Nymphicus hollandicus*) after infection with a genotyp 2 Avian Bornavirus. In: *Journal of Avian Medicine and Surgery*, H. 25, 199–204.

MONACO, E., HOPPE, S., GUO J., TIZARD, I. (2012): The detection of Avian Bornavirus within psittacine eggs. In: *Journal of Avian Medicine and Surgery*, H. 26, 144–148.

NARAYAN, O., HERZOG, S., FRESE, K., SCHNEEFERS, H., ROTT, R. (1983): Pathogenesis of Borna Disease in Rats: Immune-Mediated Viral Opthalmoencephalopathy Causing Blindness and Behavioral Abnormalities. In: *Journal of Infectious Diseases*, H. 148, 305–315.

NEDEROST, N. MADERNER, C.A., KOLODZIEJEK, J., LUSSY, H., NOWOTNY, N. & WEISSENBOCK, H. (2012): Identification of mixed infections with different genotypes of avian bornavirus in psittacine birds with proventricular dilatation disease. *Avian Diseases* 56 (2): 414-417

NOWOTNY, N., KOLODZIEJEK, J., JEHLE, C.O., SUCHY, A., STAEHELI, P., & SCHWEMMLE, M. (2000): Isolation and characterization of a new subtype of Borna disease virus. *Journal of Virology*, 74, 5655-5658

OLBERT, M., RÖMER-OBBERDÖRFER, A., HERDEN, C., MALBERG, S., RUNGE, S., STAEHELI, P., RUBBENSTROTH, D. (2016): Viral vector vaccines expressing nucleoprotein and phosphoprotein genes of avian bornaviruses ameliorate homologous challenge infections in cockatiels and common canaries. *Scientific reports* 2016: 6; 36840

OLDS, R.J. (1985) : Farbatlas der Mikrobiologie, Anleitung zur Diagnose, Schober Verlags GmbH, Hengersberg, ISBN 3-88620-850-8

OUYANG, N., STORTS, R., TIAN, Y., WIGLE, W., VILLANUEVA, I., MIRHOSSEINI, N. et al. (2009): Histopathology and detection of avian bornavirus in the nervous system of birds diagnosed with Proventricular Dilatation disease. In: *Avian pathology : journal of the W.V.P.A*, Jg. 38, H. 5, 393–401.

PAYNE, S., SHIVAPRASAD, H. L., MIRHOSSEINI, N. (2011): Unusual and severe lesions of proventricular dilatation disease in cockatiels (*Nymphicus hollandicus*) acting as healthy carriers of Avian Bornavirus (ABV) and subsequently infected with a virulent strain of ABV. In: *Avian pathology : journal of the W.V.P.A*, Jg. 40, H. 1, 15–22.

PEES, M., CHRISTEN, C., LIERZ, M., STELZER, G., STRAUB, J. (2004): Leitsymptome bei Papageien und Sittichen. Diagnostischer Leitfaden und Therapie. Michael Pees (Hg.): Enke Verlag.

PHALEN, D.N. (1986): An outbreak of psittacine proventricular dilatation syndrome (PPDS) in a private bird collection and an atypical form of PPDS in a nandy conure. Proceedings Annual Conference, Association of Avian Veterinarians, Miami, Florida. 27-34

PIEPENBRING, A., ENDERLEIN, D., HERZOG, S., KALETA, E. F., HEFFELS-REDMANN, U., RESSMEYER, S. et al. (2012): Pathogenesis of Avian Bornavirus in Experimentally Infected Cockatiels. In: *Emerging infectious diseases*, Jg. 18, 234–241.

PIEPENBRING, A & LIERZ, M. (2011): Das aviäre Bornavirus- ein Problem für unsere Papageienbestände? *Papageien*, 4, 120-124

PIEPENBRING, A., ENDERLEIN, D., HERZOG, S., AL-IBADI, B., HEFFELS-REDMANN, U., HECKMANN, J., LANGE-HERBST, H., HERDEN, C., LIERZ, M. (2016): Parrot Bornavirus (PaBV)-2 isolate causes different disease patterns in cockatiels than PaBV-4 *Avian Pathology*, 2016 Vol 45, Nr. 2, 156-168

PHILADELPHO, N.A., RUBBENSTROTH, D., GUIMARAES, M.B. & PIANTINO FERREIRA, A.J. (2014): Survey of bornaviruses in pet psittacines in Brazil reveals a novel parrot bornavirus. *Veterinary Microbiology*, 174, 584-590

PLANZ, O., PLRESCHKA, S. & WOLFF, T. (2009): Borna disease virus: a unique pathogen and its interaction with intracellular signaling pathways. *Cellular Microbiology*, 11, 872-9

PUSCHNER, B., JUDY, ST. L., GALEY, F. D.: Normal and Toxic Zinc Concentration in Serum/Plasma and Liver of Psittacines with Respect to Genus Differences. In: Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, Jg. 1999, H. 11, 522–527.

PYPER, J.M. & GARTNER, A.E. (1997): Molecular basis for the differential subcellular localization of the 38- and 39- kilodalton structural proteins of Borna disease virus, *Journal of Virology*, 71, 5133-9

RAGHAV, R., TAYLOR, M., DELAY, J., OJKIC, D., PEARL, D. L., KISTLER, A. L. et al. (2010): Avian bornavirus is present in many tissues of psittacine birds with histopathologic evidence of proventricular dilatation disease. In: *Journal of veterinary diagnostic investigation* : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, Jg. 22, H. 4, 495–508.

REUTER, A., ACKERMANN, A., KOHTLOW, S., RINDER, M., KASPERS, B., STAEHELI, P. (2010): Avian Bornaviruses escape recognition by the innate immune system. In: *Viruses*, H. 2, 927–938.

RICHT, J., STITZ, L., DESCHL, U., FRESE, K. & ROTT, R. (1990): Borna disease virus-induced meningoencephalomyelitis caused by a virus-specific CD4+ T-cell mediated immune reaction. *Journal of General Virology*, 71 2565-2573

RICHT, J.A., VANDEWOUDE, S., ZINK, M.C., CLEMENTS, J.E. HERZOG, S., STITZ, L., ROTT, R. und NARAYAN, O. (1992): Infection with Borna disease virus: molecular and immunobiological characterization of the agent. *Clinical Infectious Diseases* 14 86): 1240-1250

RICHT, J.A., HERZOG, S., HABERZETTL, K. & ROTT, R. (1993): Demonstration of Borna disease virus-specific RNA in secretions of naturally infected horses by the polymerase chain reaction. *Medical Microbiology and Immunology (Berlin)* 182, 293-304

RICHT, J.A., GRABNER, A. & HERZOG, S. (2000): Borna disease in horses. *Veterinary Clinics of North America Equine Practice* 16, 579-595

RIDGWAY, R.A., GALLERSTEIN, G.A. (1983): Proventricular dilatation in psittacines. Proceedings Annual Conference, association of Avian Veterinarians, San Diego, Californien. 228-230

RINDER, M., ACKERMANN, A., KEMPF, H., KASPERS, B., KORBEL, R., STAEHELI, P. (2009): Broad tissue and cell tropism of avian bornavirus in parrots with proventricular dilatation disease. In: *Journal of Virology*, Jg. 83, H. 11, 5401–5407. Online verfügbar unter doi:10.1128/JVI.00133-09.

RIGGS, S.M., PUSCHNER, B. & Tell, L.A. (2002): Management of an lead foreign body in an Amazon parrot. *Veterinary and human Toxicology* 2002 Dec, 44 (6): 345-8

RITCHIE B.W., HARRISON, G. J., HARRISON L. R. (1994): Avian medicine: principles and application, chapter 31-37.

ROSENTHAL, K. (1993): Differential diagnosis of feather picking in pet birds. Preceedings Association of avian Veterinarians, Nashville Tennessee 108-112

ROSSI, G., CROSTA, L., PESARO, S. (2008): Parrot proventricular dilatation disease: a possible moden of Guillain-Barré syndrome ?
Nature Preceedings : hdl:10101/npre.2008.2590.1 : Posted 2 Dec 2008

ROSSI, G., CECCHERELLI, R. CROSTA, L., DORRESTEIN, G.M., MARI, S. & PESARO, S. (2011): Anti-Ganglioside specific Auto-Antibodies in ganglia of PDD affected parrots. Proceedings EAAV Conference, Madrid 2011

ROTT, R., HERZOG S., RICHT, J., STITZ, L. (1988): Immune-Mediated pathogenesis of Borna Disease. Zentralbibliothek Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene A 1988;270 (1-2): 295-301.

ROTT, R., HERZOG, S., BECHTER, K., FRESE, K. (1991). "Borna disease, a possible hazard for man?". *Archives of Virology*. **118** (3-4): 143–9.

ROTT, R. & BECHT, H. (195): Natural and experimental Borna disease in animals. Borna disease. Current Topics in Microbiology and Immunology: 190, 17-30

RUBBENSTROTH, D., RINDER, M., KASPERS, B., STAEHELI, P. (2012): Efficient isolation of avian bornaviruses (ABV) from naturally infected psittacine birds and indentification of a new ABV genotype from a salmoncrested cockatoo (*Cacatua moluccensis*). In: *Veterinary Microbiology*, H. 161, 36–42.

RUBBENSTROTH, D., RINDER, M., STEIN, M., HÖPER, D., KASPERS, B., BROSINSKI, K., HORIE, M., SCHMIDT, V., LEGLER, M., KORBEL, R., STAEHELI, P. (2013): Avian bornaviruses are widely distributed in canary birds (*Serinus canaria f. domestica*). In: *Veterinary Microbiology*, H 165, 287-295

RUBBENSTROTH, D., SCHMIDT, V., RINDER, M., LEGLER, M., CORMAN, V. M., STAEHLI, P. (2014): Discovery of a new avian bornavirus genotype in estrild finches (Estrilidae) in Germany. In: *Veterinary Microbiology*, H. 168, 318–323.

SCHNEEMANN, A., SCHNEIDER, P.A., LAMB, R.A. & LIPKIN, W.I. (1995): The remarkable coding strategy of borna disease virus: a new member of the nonsegmented negative strand RNA viruses. *Virology*, 210, 1-8

SCHNEIDER, U., MARTIN, A., SCHWEMMLE, M. & STAEHELI, P. (2007): Genome trimming by Borna disease viruses: viral replication control or escape from cellular surveillance? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 64, 1038-42

SIERRA-HONIGMANN, A.M., RUBIN, S.A., EASTAFANOUS, M.G., YOLKEN, R.H., & CARBONE, K.M. (1993): Borna disease virus in peripheral mononuclear and bone marrow cells of neonatally and chronically infected rats. *Journal of Neuroimmunology*. 45, 31-36

SHANKAR, V., KAO, M., HAMIR, A.N., SHENG, H., KOPROWSKI, H., & DIETZSCHOLD, B. (1992): Kinetics of virus spread and changes in levels of several cytokine m RNAs in the brain after intranasal infection of rats with Borna disease virus. *Journal of Virology*, 66, 992-998

SHIVAPRASAD, H.L. (1993) diseases of the nervous system in pet birds: a review and report of diseases rarely documented. Proceedings Annual Conference, Association of Avian Veterinarians, 213-222

STAEHELI, P., RINDER, M., KASPERS, B. (2010): Avian bornavirus associated with fatal disease in psittacine birds. In: *Journal of Virology*, Jg. 84, H. 13, 6269–6275. Online verfügbar unter doi:10.1128/JVI.02567-09.

STEIN, DJ., SHOULBERG, N., HELTON, K. und HOLLANDER, E. (1992): The neuroethological approach to obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry* 33 (4): 274-281

STEINMETZ, A., PEES, M., SCHMIDT, V., WEBER, M., KRAUTWALD-JUNGHANN, M. –E., OECHTERING, G. (2008): Blindness as a sign of proventricular dilatation disease in a grey parrot (*Psittacus erithacus erithacus*). In: *Journal of Small Animal Practice*, Jg. 2008, H. 49, 660-662.

STITZ, L., KREY, H., LUDWIG, H. (1981): Borna disease in rhesus monkeys as a model for uveo-verebral symptoms. *Journal of Medical Virology* 6, 333-340

STITZ, L., SOEDER, D., DESCHL, U. et al. (1989): Inhibition of immune-mediated encephalitis in persistently Borna disease virus-infected rats. *J Immunol*; 143, 4250-6

STITZ, L., NÖSKE, K., PLANZ, O., FURRER, E., LIPKIN, W.I. & BILZER, T. (1998): A Functional Role for Neutralizing Antibodies in Borna Disease: Influence on Virus Tropism outside the Central Nervous System. *Journal of Virology*, 72 8884-8892

TOMONAGA, K., KOBAYASHI, T. & IKUTA, K. (2002): Molecular and cellular biology of Borna disease virus infection. *Microbes and Infection*, 4, 491-500

VAN ZEELAND, Y.R.A., SPRUIT, B.M., RODENBURG, T.B., RIEDSTRA, B., VAN HIERDEN, Y.M., BUITENHUIS, B., et al., (2009): Feather damaging behavior in parrots: a review with consideration of comparative aspects. *Applied Animal Behaviour Science* 121, 75-95

VAN ZEELAND, Y.R.A., VAN DER AA, M.J.A., VINKE, C., LUMEIJ, J.T., SCHOEMAKER, N.J., (2013): Behavioural testing to determine differences between copy styles in Grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus*) with and without feather damaging disorder. *Applied Animal Behaviour Science* 2013

VERWOERD, D. J. (2000): Ostrich diseases. In: *Revue scientifique et technique* (International Office of Epizootics), Jg. 19, H. 2, 638–661.

VILLANUEVA, I., GRAY, P., MIRHOSSEINI, N., PAYNE, S., HOPPE, S., HONKAVUORI, K. S. et al. (2010): The diagnosis of proventricular dilatation disease: use of a Western blot assay to detect antibodies against avian Bornavirus. In: *Veterinary Microbiology*, Jg. 143, H. 2-4, 196–201. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.vetmic.2009.11.041.

VILLANUEVA, I., GRAY, P., TIZARD, I. (2008): Detection of an antigen specific for proventricular dilatation disease in psittacine birds. In: *The Veterinary Record*, H. 163, 426.

WEISSENBOCK, H., BAKONYI, T., SEKULIN, K., EHRENSPERGER, F., DONELEY, R. J., DÜRRWALD, R. et al. (2009): Avian bornaviruses in psittacine birds from Europe and Australia with proventricular dilatation disease. In: *Emerging infectious diseases*, Jg. 15, H. 9, 1453–1459.

WEISSENBOCK, H., FRAGNER, K., NEDOROST, N., MOSTEGL, M. M., SEKULIN, K., MADERNER, A. et al. (2010): Localization of avian bornavirus RNA by in situ hybridization in tissues of psittacine birds with proventricular dilatation disease. In: *Veterinary Microbiology*. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.vetmic.2010.02.030.

WEISSENBOCK, H., SEKULIN, K., BAKONYI, T., HÖGLER, S., Nowotny, N. (2009): Novel avian bornavirus in a nonpsittacine species (Canary; *Serinus canaria*) with enteric ganglioneuritis and encephalitis. In: *Journal of Virology*, Jg. 83, H. 21, 11367–11371. Online verfügbar unter doi:10.1128/JVI.01343-09.

WENSMAN, J. J., MUNIR, M., THADURI, S., HÖRNEUS, K., RIZWAN, M., BLOMSTRÖM, A-L et al. (2013): The X proteins of bornavirus interfere with type I interferone signalling. In: *Journal of General Virology*, H. 94, 263–269.

WUEST, E., MALBERG, S., ENDERLEIN, D., HEFFELS-REDMANN, U., HERZOG, S., HERDEN, C. und LIERZ, M. (2015): Experimentally Infection of Cockatiel-Eggs (*Nymphicus hollandicus*) with Avian Bornavirus. ICARE 2015, 285

WÜNSCHMANN, A., HONKAVUORI, K., BRIESE, T., LIPKIN, I., SHIVERS, J., ARMIEN, A. G. (2011): Antigen tissue distribution of Avian bornavirus (ABV) in psittacine birds with natural spontaneous proventricular dilatation disease and ABV genotype 1 infection. In: *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, Jg. 23, H. 4, 716–726.

ZANTOP, D. W. (2010): Bornavirus: Background Levels in "Well" Birds and Links to non-PDD Illness. Big Book 2010, aus der Reihe "Proceedings of the Association of Avian Veterinarians".

ZWICK, W., SEIFRIED, O.: Übertragbarkeit der seuchenhaften Gehirn- und Rückenmarksentzündung des Pferdes (Bornasche Krankheit) auf kleine Versuchstiere (Kaninchen). In: *Berliner tierärztliche Wochenschrift*, Jg. 1925, 129–132.

9. ANHANG

9.1 Abkürzungsverzeichnis der Papageienarten

GP	Graupapagei (<i>Psittacus erithacus</i>)
TGP	Timneh-Graupapagei (<i>Psittacus erithacus timneh</i>)
BSA	Blaustirnamazone (<i>Amazona aestiva</i>)
SA	Salvins Amazone (<i>Amazona autumnalis salvini</i>)
DRA	Dunkelroter Ara (<i>Ara chloroptera</i>)
GSA	Gelbscheitelamazone (<i>Amazona ochrocephala</i>)
VA	Venezuelaamazone (<i>Amazona amazonica</i>)
GWA	Gelbwangenamazone (<i>Amazona autumnalis lilacina</i>)
GNA	Gelbnackenamazone (<i>Amazona auropalliata</i>)
MKP	Mohrenkopfpapagei (<i>Poicephalus senegalus</i>)
GFK	Goffinikakadu (<i>Cacatua goffiniana</i>)
GHK	Gelbhaubenkakadu (<i>Cacatua galerita</i>)
WHK	Weißhaubenkakadu (<i>Cacatua alba</i>)
OHK	Orangehaubenkakadu (<i>Cacatua sulphurea citrinocristata</i>)
SK	Salomonenkakadu (<i>Cacatua ducorpsi</i>)
RK	Rosakakadu (<i>Elophus roseicapilla</i>)
GKP	Grüner Kongopapagei (<i>Poicephalus gulielmi</i>)
EP	Edelpapagei (<i>Electus roratus</i>)
PK	Palmkakadu (<i>Probosciger atterimus</i>)

DGKA	Doppelgelbkopfamazone (<i>Amazona ochrocephala oratix</i>)
NAK	Nacktaugenkakadu (<i>Cacatua sanguinea</i>)
RBA	Rotbugara (<i>Ara severa</i>)
GBA	Gelbbrustara (<i>Ara ararauna</i>)
NS	Nymphensittich (<i>Nymphicus hollandicus</i>)
GA	Guatemalaamazone (<i>Amazona farinosa guatemalae</i>)
MA	Mülleramazone (<i>Amazona farinosa</i>)
WSA	Weißstirnamazone (<i>Amazona albifrons</i>)
HBS	Halsbandsittich (<i>Psittacula krameri</i>)
PA	Panamaamazone (<i>Amazona ochrocephala panamensis</i>)
Lori	Breitbinden Allfarblori (<i>Trichoglossus haematodus</i>)

9.2 Anamnese- und Untersuchungsbögen

9.2.1 Neurologisch auffällige Patienten/ Verdachtsfälle Gruppe A

Patientennummer:

Name:

Anamnese/ Untersuchungsergebnisse

Allgemeine Anamnese:

Art:

Kennzeichnung:

Alter/Geburtsdatum :

Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich ☐ unbekannt

Herkunft: ☐ Züchter ☐ Händler ☐ Privat

Aufzucht: ☐ Naturbrut ☐ Handaufzucht ☐ Wildfang ☐ unbekannt

Im Bestand seit:

Bestandsgröße: ☐ 1 ☐ 2-4 ☐ 5-10 ☐ > 10 Tiere

Letzter Neuzugang im Bestand : ☐ < 6 Monate ☐ 6 Monate – 1 Jahr ☐ 1-3 Jahre

☐ > 3 Jahre

Haltungsform: ☐ Innenhaltung ☐ Außenhaltung

☐ Käfighaltung/einzeln ☐ Käfighaltung/paarweise

☐ Gruppenhaltung/Voliere

Zuchttier ☐ ja ☐ nein

Fütterungsform: ☐ Körnermischung ☐ Pellets ☐ Sonstiges:

Kurzzeitiger Kontakt zu Vögeln außerhalb des Bestandes
(Urlaubsbetreuung etc.)?

☐ nein

☐ ja ☐ wann: ☐ wo: ☐ Zeitraum:

Klinische Anamnese:

- bekannte Grunderkrankungen:

- Vorstellungsgrund am Tag der Probennahme:

- Symptome seit:

- bekanntes Trauma ? ☐ ja ☐ nein

- Art des Traumas:

- Zeitpunkt:

- zeigte das Tier früher schon einmal neurologische Symptome ?

☐ nein ☐ ja wann:

Diagnose:

Therapie:

Verlauf:

- gibt es im Bestand weitere Tiere, die neurologisch auffällig sind ?

☐ nein ☐ ja

- gibt es oder gab es früher PDD- Erkrankungen in dem Bestand ?

☐ nein

☐ ja Verlauf:

Allgemeine klinische Untersuchung/Befunde:

Allgemeinbefinden:

Ernährungszustand: ☐ adipös ☐ gut ☐ mäßig ☐ schlecht ☐ kachektisch

Gewicht:

Gefieder-/Befiederungszustand:

Sichtbare Schleimhäute:

Atmung:

Sonstige Befunde:

Röntgenbefund:

Mikrobiologische Befunde:

Parasitologische Untersuchung (Flotationsverfahren):

Blutbefunde (Avian profile, Vetscan):

Anmerkungen/Klinischer Verlauf:

Neurologische Untersuchung/Befunde:

- | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. Tremor: | <input type="checkbox"/> ggr. | <input type="checkbox"/> mgr. | <input type="checkbox"/> hgr. |
| Flügelzucken/Fußzucken | | | |
| 2. Mydriasis / Sehstörungen: | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | |
| Übererregbarkeit: | <input type="checkbox"/> ggr. | <input type="checkbox"/> mgr. | <input type="checkbox"/> hgr. |
| 3. Gleichgewichtsstörungen/ Ataxie / | | | |
| Veränderter Greifreflex | <input type="checkbox"/> ggr. | <input type="checkbox"/> mgr. | <input type="checkbox"/> hgr. |
| 4. Nystagmus | | | |
| | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | |
| Opisthotonus | | | |
| | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | |
| 5. Krämpfe | | | |
| lokal | <input type="checkbox"/> ggr. | <input type="checkbox"/> mgr. | <input type="checkbox"/> hgr. |
| generalisiert | <input type="checkbox"/> ggr. | <input type="checkbox"/> mgr. | <input type="checkbox"/> hgr. |

Lähmungserscheinungen

lokal	<input type="checkbox"/> ggr.	<input type="checkbox"/> mgr.	<input type="checkbox"/> hgr.
generalisiert	<input type="checkbox"/> ggr.	<input type="checkbox"/> mgr.	<input type="checkbox"/> hgr.

Klinische Diagnosen/Verdachtsdiagnosen:

Untersuchung auf aviäres Bornavirus:

Erstuntersuchung:

- Kloakenabstrich/Nachweis von Virus -RNA

☐ positiv ☐ negativ Ct-Wert:

- Blutuntersuchung/Serologie/Nachweis von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern

☐ positiv ☐ negativ Antikörpertiter:

Nachuntersuchung

-Kloakenabstrich/Nachweis von Virus -RNA

☐ positiv ☐ negativ Ct-Wert:

- Blutuntersuchung/Serologie/Nachweis von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern

☐ positiv ☐ negativ Antikörpertiter:

Untersuchung möglicher Differentialdiagnosen

- Untersuchung auf PMV-1 und PMV-3

☐ positiv ☐ negativ Anmerkung:

-Untersuchung auf Herpesvirus

☐ positiv ☐ negativ Anmerkung:

- Untersuchung auf Schwermetallintoxikation

- Zinkkonzentration im Serum:

- Bleikonzentration im Serum (nur bei begründetem Verdacht, z.B.
Röntgen, Anamnese):

- Chlamydiennachweis (nur bei begründetem Verdacht durch klinische
Befunde)

☐ positiv ☐ negativ

9.2.2 Federrupfer Gruppe B

Patientennummer: Name:

Anamnese/ Untersuchungsergebnisse

Allgemeine Anamnese:

Art:

Kennzeichnung:

Alter/Geburtsdatum:

Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich ☐ unbekannt

Herkunft: ☐ Züchter ☐ Händler ☐ Privat

Aufzucht: ☐ Naturbrut ☐ Handaufzucht ☐ Wildfang ☐ unbekannt

Im Bestand seit:

Bestandsgröße: ☐ 1 ☐ 2-4 ☐ 5-10 ☐ > 10 Tiere

Letzter Neuzugang im Bestand : ☐ < 6 Monate – 1 Jahr ☐ 1-3 Jahre ☐ > 3 Jahre

Haltungsform: ☐ Innenhaltung ☐ Außenhaltung

☐ Käfighaltung/einzeln ☐ Käfighaltung/paarweise

☐ Gruppenhaltung/Voliere

Zucht ☐ ja ☐ nein

Fütterung: ☐ Körnermischung ☐ Pellets ☐ Sonstiges:

Kurzzeitiger Kontakt zu Vögeln außerhalb des Bestandes
(Urlaubsbetreuung etc.):

☐ nein ☐ ja ☐ wann: ☐ wo: ☐ Zeitraum:

Klinische Anamnese:

- bekannte Grunderkrankungen:

- Vorstellungsgrund am Tag der Probennahme:

☐ akutes Rupfen ☐ chronisches Rupfen

- Wann wurde das Rupfen zum ersten Mal beobachtet?

- Änderung im häuslichen Umfeld ?

z.B.: Umzug, Standortwechsel des Käfigs, Partnervogel verstorben, neue Vögel im Bestand, andere neue Haustiere, Wechsel der Bezugspersonen etc..

☐ ja ☐ nein Anmerkung:

- zeigt der Vogel Paarverhalten mit der menschlichen Bezugsperson, welches von dieser verstärkt wird? (sitzen auf der Schulter, füttern)

☐ ja ☐ nein

- Kurzfristige Stresssituationen?

z.B. Baustelle/Handwerk er im Haus

☐ ja ☐ nein Anmerkung:

- zeigte das Tier früher einmal neurologische Symptome ?

☐ nein ☐ ja wann:

Diagnose:

Therapie:

Verlauf:

- gibt es im Bestand andere Tiere, die neurologisch auffällig sind ?

☐ nein ☐ ja

- gibt es oder gab es früher PDD- Erkrankungen in dem Bestand ?

☐ nein ☐ ja Verlauf:

Allgemeine klinische Untersuchung/Befunde:

Allgemeinbefinden:

Ernährungszustand: ☐ adipös ☐ gut ☐ mäßig ☐ schlecht ☐ kachektisch

Gewicht:

Gefieder- und Befiederungszustand:

Sichtbare Schleimhäute:

Atmung:

Sonstige Befunde:

Röntgenbefund:

Mikrobiologische Untersuchung/ Hautabstrich:

Blutbefunde (avian profile, Vetscan):

Anmerkungen/Klinischer Verlauf:

Untersuchung auf aviäres Bornavirus:

Ertuntersuchung:

-Kloakenabstrich/Nachweis von Virus -RNA

☐ positiv ☐ negativ Ct-Wert:

- Blutuntersuchung/Serologie/Nachweis von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern

☐ positiv ☐ negativ Antikörpertiter:

Nachuntersuchung

- Kloakenabstrich/Nachweis von Virus-RNA

☐ positiv ☐ negativ Ct-Wert:

- Blutuntersuchung/Serologie/Nachweis von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern

☐ positiv ☐ negativ Antikörpertiter:

Weiterführende Untersuchung möglicher Differentialdiagnosen

- Untersuchung auf Schwermetallintoxikation
- Zinkkonzentration im Serum:
- Bleikonzentration im Serum (nur bei begründetem Verdacht, z.B. Röntgen, Anamnese):

Circovirusnachweis

- ☐ positiv ☐ negativ

Polyomavirusnachweis

- ☐ positiv ☐ negativ

9.2.3 Kontrollgruppe C

Patientennummer:

Name:

Anamnese/ Untersuchungsergebnisse

Allgemeine Anamnese:

Art:

Kennzeichnung:

Alter/Geburtsdatum:

Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich ☐ unbekannt

Herkunft: ☐ Züchter ☐ Händler ☐ Privat

Aufzucht: ☐ Naturbrut ☐ Handaufzucht ☐ Wildfang ☐ unbekannt

Im Bestand seit:

Bestandsgröße: ☐ 1 ☐ 2-4 ☐ 5-10 ☐ > 10 Tiere

Letzter Neuzugang im Bestand : ☐ < 6 Monate – 1 Jahr ☐ 1-3 Jahre ☐ > 3 Jahre

Haltungsform: ☐ Innenhaltung ☐ Außenhaltung

☐ Käfighaltung/einzeln ☐ Käfighaltung/paarweise

☐ Gruppenhaltung/Voliere

Zucht ☐ ja ☐ nein

Fütterung: ☐ Körnermischung ☐ Pellets ☐ Sonstiges:

Kurzzeitiger Kontakt zu Vögeln außerhalb des Bestandes
(Urlaubsbetreuung etc.)

☐ nein ☐ ja ☐ wann: ☐ wo: ☐ Zeitraum:

Klinische Anamnese:

- bekannte Grunderkrankungen:

- Vorstellungsgrund am Tag der Probennahme:

- zeigte das Tier in der Vergangenheit neurologische Symptome ?

☐ nein ☐ ja wann:

Diagnose:

Therapie:

Verlauf:

- gibt es im Bestand andere Tiere, die neurologisch auffällig sind ?

☐ nein ☐ ja

- gibt es oder gab es früher PDD- Erkrankungen in dem Bestand ?

☐ nein ☐ ja Verlauf:

Allgemeine klinische Untersuchung/Befunde:

Allgemeinbefinden:

Ernährungszustand: ☐ adipös ☐ gut ☐ mäßig ☐ schlecht ☐ kachektisch

Gewicht:

Gefieder-/Befiederungszustand:

Sichtbare Schleimhäute:

Atmung:

Sonstige Befunde:

Röntgenbefund:

Blutbefunde (avian profile, Vetscan):

Untersuchung auf aviäres Bornavirus:

- Kloakenabstrich/Nachweis von Virus -RNA

☐ positiv ☐ negativ Ct-Wert:

- Blutuntersuchung/Serologie/Nachweis von anti-PaBV-spezifischen Antikörpern

☐ positiv ☐ negativ Antikörpertiter:

9.3 Tabellarische Übersicht der Untersuchungsergebnisse

Nr.	Art	Alter	KS1	PCRC1	AKT1	KS2	PCR2	AKT2	Zink	PMV	Herpes	PU	Blut	Röntgen	Vorbericht	Diagnose
A1	EP	2	1	34,97	-	0	-	-	2470	-	-	-	CK 616	Milz+	Unsicheres Fliegen	Erhöhter Zinkspiegel
A2	NS	2	1	-	-	0	-	-	-	-	-	-	o.B.	Leber+	Tremor	Hepatopathie
A3	GP	12	1	-	-	0	-	-	-	-	-	-	o.B.	Leber+	leichte Ataxie Sonolenz	Hepatopathie,Vd Intox.
A4	GP	5	1	-	-	1	-	-	2400	-	-	-	CK 6760	LSV+	Ataxie	Aspergillose,Vd Intox.
A5	BSA	29	1	-	160	1	33,38	-	-	-	-	-	o.B.	Herz+ +	Krampfgeschehen	Herzinsuffizienz
A6	GP	8	2	-	-	*	*	*	-	-	-	-	CK 5878	DM+ LSV++	Ataxie	Aspergillose,Vd Borna
A7	GA	>20	2	-	-	3	-	2560	-	-	-	-	CK 544	o.B.	Hgr. Ataxie	Vd Borna ZNS Form
A8	GP	8	1	-	-	0	36,26	-	-	-	-	-	CK 518 Ca-	o.B.	Zuckungen Tremor	Hypocalcämie
A9	GfK	5	3	-	10240	3	36,48	5120	-	-	-	-	o.B.	DM+	Hgr. Ataxie	Borna ZNS Form
A10	MA	10	1	-	-	1	-	160	-	-	-	-	CK 2543	DM+	Ataxie Flügelzucken	Vd Borna ZNS Form
A11	GP	5	2	34,72	2560	3	-	2560	-	-	-	-	CK > 7000	Herz+ LSV+	Ataxie reduzierter Greifreflex	Borna ZNS Form
A12	BSA	1	3	19,3	20480	2	23,31	20480	-	-	-	Asc. +	CK 391	o.B.	Ataxie Opisthotonus	Borna ZNS Form
A13	BSA	6	2	14,58	10240	2	14,58	2560	2460	-	-	-	o.B.	medulläre Knochen	Lähmungen	Borna ZNS Form
A14	GP	14	1	-	-	*	*	*	-	-	-	-	CK 5851	Herz+	Lokale Krämpfe Faustbildung	Vd Borna ZNS Form
A15	BSA	17	3	-	-	*	*	*	-	-	-	-	CK 846	Herz+ Leber+	Nystagmus Ataxie	Estrogen related stroke

Nr.	Art	Alter	Symptome	KS1	PCR1	AKT1	KS2	PCR2	AKT2	Zink	Circo	Polyoma	Blut	Röntgen	PU	Hautabstrich
B1	GP	13	Chronisches Rupfen	1	34,74	-	1	-	160	-	-	-	CK 488	o.B.	-	-
B2	Lori	15	Chronisches Rupfen	1	34	-	1	35,3	-	-	-	+	CK 556	o.B.	-	-
B3	GP	20	Rupfen/UFE	2	-	-	1	-	-	-	-	-	CK 1935	Aspergillose	-	E. coli
B4	RK	3	Federbeißen	2	34,41	-	1	-	-	2890	-	-	o.B.	o.B.	-	Staph. Aureus
B5	TGP	20	Chronisches Rupfen	2	-	20	*	*	*	-	-	-	CK 397	Herz+	-	-
B6	GP	1	Akutes Rupfen	2	-	-	1	-	-	-	-	-	o.B.	Aspergillose	-	-
B7	GSA	22	Akutes Federbeißen	2	-	-	*	*	*	2630	-	-	CK*	Herz+	-	-
B8	GP	2	Federbeißen	1	-	-	1	34,61	-	-	-	-	o.B.	Aspergillose	-	-
B9	EP	4	Rupfen	1	-	-	1	-	-	-	+	-	o.B.	o.B.	-	-
B10	GWA	2	Federbeißen	2	-	-	*	*	*	-	-	-	o.B.	Aspergillose	-	-
B11	VA	7	Rupfen	2	-	-	1	-	-	-	-	-	CK 524	o.B.	-	-
B12	TGP	6	Akutes Rupfen	2	-	20	*	*	*	-	-	-	o.B.	Aspergillose	-	-
B13	GP	2	Akutes Rupfen	2	-	-	1	31,78	-	2740	-	-	o.B.	Aspergillose	-	-
B14	GP	5	Akutes Rupfen	3	-	5120	*	*	*	2870	-	-	CK 470	o.B.	-	-
B15	GNA	10	Akutes Rupfen	2	35,74	-	*	*	*	-	-	-	CK 890	o.B.	-	Staph.sp++
B16	OHK	*	Rupfen/Automutilation	3	32,32	-	1	-	-	-	-	-	o.B.	o.B.	-	-
B17	RBA	3	Akutes Rupfen	2	-	-	*	*	*	-	-	-	o.B.	Aspergillose	-	-
B18	GP	9	Akutes Rupfen	2	-	-	1	-	-	-	-	-	CK 685	o.B.	-	-
B19	GP	6	Automutilation	3	-	-	*	*	*	-	-	-	CK 1279	Aspergillose, Herz+	-	-
B20	GP	4	Akutes Rupfen	2	-	320	*	*	*	2400	-	-	CK 395	o.B.	-	-
B21	GP	3	Akutes Rupfen	2	33,83	-	*	*	*	-	-	-	o.B.	Aspergillose	-	-
B22	GP	14	Akutes Rupfen	2	-	-	*	*	*	-	-	-	CK 658	Aspergillose	-	-
B23	GP	6	Federbeißen	2	33,64	-	1	-	-	-	-	-	CK 873	Aspergillose	-	-
B24	GP	1	Rupfen	1	-	-	1	-	-	-	-	-	CK 535	Aspergillose	-	-
B25	GP	8	Akutes Rupfen	2	32,37	-	*	*	*	-	-	-	o.B.	o.B.	-	-
B26	GP	3	Rupfen	1	35,91	-	*	*	*	-	-	-	o.B.	Aspergillose	-	-
B27	GP	3	Rupfen	1	-	-	*	*	*	-	-	-	o.B.	o.B.	-	-
B28	GBA	30	Akutes Rupfen	1	-	-	*	*	*	-	-	-	CK 3299	Herz+	-	-
B29	GP	12	Chronisches Rupfen/UFE	2	-	5120	3	-	2560	-	-	-	o.B.	o.B.	-	-
B30	GP	14	Chronisches Rupfen	1	-	-	*	*	*	-	-	-	CK 441	Aspergillose	-	-

B31	GKP	14	Akutes Rupfen	1	34,16	-	*	*	*	-	-	-	*	o.B.	-	-
B32	SK	3	Automutilation	2	17,78	320	3	19,86	640	-	-	-	CK 3476	o.B.	-	-
B33	GP	1	Rupfen	2	-	5120	2	-	2560	-	-	-	CK 415	o.B.	-	-
B34	GP	2	Akutes Rupfen	1	-	-	*	*	*	-	-	-	CK 531	Aspergillose,DM+	-	-
B35	GP	*	Chronisches Rupfen	2	16,57	2560	*	*	*	-	-	-	o.B.	Aspergillose	-	-
B36	GP	2	Akutes Rupfen	2	-	-	2	-	-	-	-	-	CK 1616	Aspergillose	-	-
B37	GP	*	Rupfen/UFE	2	-	-	*	*	*	-	-	-	o.B.	o.B.	-	-
B38	GP	7	Chronisches Rupfen	1	-	-	1	-	-	-	-	-	o.B.	Aspergillose	-	-
B39	MKP	12	Chronisches Rupfen	2	36,1	-	1	-	-	-	-	-	o.B.	o.B.	-	-
B40	MKP	10	Chronisches Rupfen	2	-	-	*	*	*	-	-	-	o.B.	o.B.	-	-
B41	GP	2	Federbeißen	2	-	-	*	*	*	-	-	-	CK 1234	Aspergillose	-	-
B42	RK	*	Chronisches Rupfen	2	-	-	*	*	*	-	-	-	o.B.	o.B.	-	-

KS1: Klinischer Score bei der Erstuntersuchung

PCR1: Ergebnis der ersten PCR (Ct-Wert)

AKT1: Antikörpertiter Erstuntersuchung

KS2_ Klinischer Score bei der Nachuntersuchung

PCR2: Ergebnis der zweiten PCR (Ct-Wert)

AKT2: Antikörpertiter bei der Nachuntersuchung

Zink: Blutzinkspiegeln in ug/l

* fehlender Wert -negatives Testergebnis CK:Kreatinin kinase

Circo: Circovirus PCR

Polyoma: Polyomavirus PCR

Blut : abweichende Befunde im Vetscan

Röntgen: auffällige Röntgenbefunde

PU : Parasitologische Kotuntersuchung

Hautabstrich: Mikrobiologische Untersuchung Hauttupfer/nur auffällige Befunde

Nr.	Art	Alter	PCR	AKT	Röntgen	Blut	Vorstellungsgrund
C1	TGP	25	31,2	-	Herz+	CK 442	Check
C2	SA	30	33,92	-	Herz+	CK522	Check
C3	GP	20	-	-	o.B.	CK1480, Ca-	Aspergillose
C4	DRA	20	-	-	Herz++	CK686	Herzinsuffizienz
C5	GP	16	-	-	Aspergillose	o.B.	Aspergillose
C6	GSA	>20	-	40	Herz++	CK> 6000	Herzinsuffizienz
C7	GP	12	-	-	Aspergillose	o.B.	Check
C8	GP	>25	-	-	Herz+	CK > 2000	Check
C9	BSA	9	-	-	o.B.	CK692	Aspergillose
C10	VA	17	-	-	o.B.	CK984	Check
C11	GWA	33	-	-	Leber+	o.B.	Check
C12	BSA	38	-	-	Aspergillose	o.B.	Check
C13	GP	30	35,14	-	Herz++,Aspergillose	BA+	Aspergillose
C14	GNA	2	-	-	Aspergillose,Milz+	CK450	Check
C15	GP	10	-	-	o.B.	CK >3000	NU nach Legenot
C16	MKP	32	-	-	Nieren(+)	Ast1053,K+	Check, Herzinsuffizienz
C17	GP	*	-	-	Aspergillose	Ca-	Check
C18	BSA	>25	-	-	Aspergillose	K+	Check
C19	BSA	50	31,23	-	Arthrose,Herz+	o.B.	Arthrose
C20	GP	27	-	-	o.B.	o.B.	Check
C21	GK	1	36,93	-	o.B.	o.B.	Check
C22	GHK	>35	-	-	Aspergillose	o.B.	Check
C23	RK	11	35,18	-	Aspergillose	o.B.	Check
C24	WKP	15	36,62	40	o.B.	K+	Check
C25	GWK	5	-	40	Aspergillose	K+	Aspergillose
C26	PA	15	-	-	Aspergillose	o.B.	Aspergillose
C27	GHK	30	-	40	Legetätigkeit	o.B.	Check, Legetätigkeit
C28	GKP	5	-	-	Aspergillose	CK454,K+	Aspergillose
C29	GP	>5	-	-	Aspergillose,Niere+	UA+	Aspergillose
C30	TGP	23	-	-	Aspergillose,Herz+	CK688,K+	Check

C31	VA		22	-	-	o.B.	o.B.	Check
C32	EP		13	-	-	o.B.	o.B	Check
C33	GP	*		-	-	Gefäßstau	K+	Check
C34	WHK		4	-	-	o.B.	o.B.	Check
C35	GP		2	-	-	Aspergillose	CK152,K+	Aspergillose
C36	GP		9	-	-	Aspergillose,Herz+	CK661	Check
C37	PK		8	-	-	o.B.	o.B.	Check
C38	DGKA		43	-	-	Leber+++	Ast+++ ,BA+,CK5385	Hepatopathie
C39	GWA		21	-	-	Herz +	K+	Check
C40	EP		12	-	-	Legetätigkeit	Ca++	Check, Legetätigkeit
C41	WHK		5	-	-	o.B.	CK415	Check
C42	GP		30	-	-	o.B.	o.B.	Check
C43	DGKA		20	-	-	Aspergillose	CK709K+,Ca+	Aspergillose
C44	GP		2	-	-	o.B.	CK1283	Check
C45	BSA		9	-	-	o.B.	CK406	Check
C46	BSA		13	-	-	o.B.	K+	Check
C47	GP		16	-	-	Herz++,Aspergillose	o.B	Check
C48	GP		7	-	-	Aspergillose	o.B	Aspergillose
C49	NAK		2	-	-	o.B.	o.B.	Check
C50	OHK	*		-	40	Herz+,Gefäßstau	K+	Herzinsuffizienz
C51	OHK	*		-	-	Aspergillose,Legetätigkeit	o.B	Check
C52	TGP		23	-	-	Aspergillose,Gefäßstau	CK520	Check
C53	GP		2	-	-	o.B.	o.B.	Check
C54	GP		>20	-	-	o.B.	o.B	Aspergillose
C55	GP		2	-	-	o.B.	o.B.	Check
C56	GP		12	-	-	Aspergillose	o.B.	Check

* fehlender Wert + leicht erhöht/vergrößert ++/+stark erhöht bzw. vergrößert

PCR: Ergebnis der PCR (Ct-Wert)

AKT: PaBV spezifischer Antikörpertiter

Röntgen: auffällige Röntgenbefunde

Blut: abweichende Befunde im Vetscan

CK: Kreatinkinase U/l

Ast: Aspartat-Aminotransferase U/l

K: Kalium mmol/l

Ca: Kalzium mmol/l

10. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. Michael Lierz für die Möglichkeit dieser Dissertation und die geduldige Betreuung. Ich bedanke mich auch bei den Labormitarbeitern der Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische der Justus-Liebig-Universität Gießen, so wie bei Dr. Dirk Enderlein und Frau Dr. Anne Schmidt für die Untersuchung der Tupferproben auf aviäres Bornavirus. Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. Sybille Herzog für die Durchführung der serologischen Untersuchungen und Herrn Dr. rer. nat. Klaus Failing für die Hilfe bei der statistischen Datenauswertung. Herrn Dr. Kay Pieper danke ich, für die Motivation und die Unterstützung während der Promotion.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6664-2



9 17 8 3 8 3 5 19 6 6 4 2

Photo cover: © Autorin